З.И. КЕКЕЛИДЗЕ, В.П. ЧЕХОНИН

КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В ПСИХИАТРИИ

клинические и иммунохимические аспекты

Москва
1997



Кекелидзе Зураб Ильич, Чехонин Владимир Павлович:
Критические состояния в психиатрии (клинические и иммунохимические аспекты). - М.: Издательство ГНЦССП им. В.П. Сербского, 1997 - 362 с., ил.

ISBN 5-86002-046-5

Монография написана ведущими специалистами в области психиатрии неотложных состояний и нейроиммунологии.

Предназначена для психиатров, реаниматологов, а такж специалистов в области нейроиммунохимии и иммунологии.

Научное издание
Кекелидзе Зураб Ильич, Чехонин Владимир Павлович
Критические состояния в психиатрии
(клинические и иммунохимические аспекты).
Зав. редакцией - к.м.н. В.С. Залевский

Сдано в набор - 11.09.96. Подписано к печати - 15.10.96. Бумага типографская № 1. Уч-изд. листов - 27.4. Тираж - 1000 экз.

Издательство ГНЦССП им. В.П. Сербского, МЗ РФ, 119839, Москва, ГСП-3, Кропоткинский пер., 23.

ВВЕДЕНИЕ

Среди актуальных вопросов современной психиатрии одно из ведущих мест занимает проблема терапии неотложных состояний. В психиатрии к неотложным состояниям относятся острые (подострые) психопатологические расстройства, требующие безотлагательной диагностики, экстренной оптимальной биологической терапии и целенаправленного социопсихотерапевтического воздействия.

Неотложная помощь душевнобольным от начальных этапов развития психиатрии и вплоть до наступления психофармакологической эры в подавляющем большинстве случаев осуществлялась в стационарных условиях. Причем оказание неотложной помощи, ее интенсивность и объем ограничивались временным фактором. В случае отсутствия эффекта в течение относительно короткого периода дальнейшие попытки эмпирической биологической терапии, как правило, прекращались и лечение больного сводилось к надзору и уходу.

Появление активных биологических методов лечения (прививка возбудителей инфекций, инсулинокоматозная терапия, судорожная терапия в различных ее модификациях и др.) расширило возможности неотложной терапии психозов. Развитие психофармакотерапии коренным образом изменило возможности неотложной помощи. Этому способствовали использование различных методик, позволяющих оказывать быстрое воздействие на психопатологические расстройства, и появление в результате лекарственного патоморфоза значительного контингента больных с диссоциацией между выраженностью психопатологической симптоматики и сохранением правильных социальных поведенческих установок.

Указанные тенденции потребовали, с одной стороны, переноса центра тяжести оказания неотложной помощи психически больным во внебольничные условия, а с другой более дифференцированного подхода к оказанию специализированной помощи в стационарных условиях. В частности, в структуре психиатрических больниц начали разворачиваться отделения реанимации и интенсивной терапии.

Построение лечебного плана при неотложных состояниях базируется на общепринятых принципах, в основу которых положен выбор наиболее эффективного препарата или ком-

бинации препаратов. При этом следует учитывать ведущий синдром, его нозологическую принадлежность и особенности динамики заболевания. Проводимое лечение должно быть непрерывным и динамичным, а изменение статуса больного должно находить отражение в терапии.

В настоящее время, рассматривая вопросы медикаментозного воздействия, принято говорить об интенсивной терапии психозов. При этом, как правило, имеется в виду применение методик парентерального, в том числе внутривенно-капельного введения психотропных средств и их комбинаций, быстрое наращивание доз, использование высоких и сверхвысоких дозировок. С этой точки зрения термин "интенсивная терапия" представляется не вполне удачным, т. к. он отражает оптимальную терапевтическую тактику, сообразную особенностям состояния больного и имеющимся техническим возможностям. Например, применение даже искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при дыхательной недостаточности у больных шизофренией не следует рассматривать как интенсивную терапию, т. к. в данном случае перевод больного на ИВЛ является оптимальным методом лечения.

Среди возникающих у психически больных неотложных состояний особое место занимают самые тяжелые их формы, так называемые критические состояния. В медицине под критическим состоянием понимают наиболее тяжелый период заболевания, когда возможности саморегуляции организма исчерпаны, а сохранение жизни больного без применения современных реанимационных мероприятий невозможно (Г.Я.Рябов, 1975).

На современном этапе психиатрии, в рамках неотложных состояний, наибольшее значение как с теоретической, так и с практической точки зрения придается изучению критических состояний и связанных с ними терапевтических затруднений. Выделение критических состояний в особую группу обусловлено также тем, что при них, помимо патологии психической деятельности, выявляются выраженные изменения и в других системах организма - сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной.

Таким образом, при критических состояниях у психически больных можно говорить о полиорганной патологии.

Выделяются следующие виды критических состояний:

1. Состояния, тяжесть которых обусловлена наличием, помимо психических расстройств, соматических и/или неврологических заболеваний (заболеваний органов дыхания, пищеварения, сердечно-сосудистой системы).
2. Состояния, являющиеся наиболее тяжелым этапом в развитии психического заболевания (фебрильная шизофрения, тяжелый алкогольный делирий, острая алкогольная энцефалопатия Гайе-Вернике, учащение эпилептических припадков и эпистатус, тяжелые сосудистые психозы).
3. Состояния, являющиеся следствием индивидуально высокой реактивности организма на общепринятое медикаментозное лечение психического заболевания (тяжелые осложнения нейролептикотерапии, осложнения, возникающие после одномоментной отмены психотропных средств, затянувшиеся атропиновые и инсулиновые комы и рекомы).
4. Тяжелые послеродовые психозы, занимающие особое место среди критических состояний.

К настоящему времени изучены лишь некоторые аспекты критических состояний. Весьма спорны, а порой не определены вопросы патогенеза этих состояний. Имеются существенные расхождения в подходах к лечению отдельных критических состояний. Следует отметить, что не всегда уделяется достаточное внимание параклиническим исследованиям.

Собственные наблюдения и данные других авторов показывают, что наиболее часто критические состояния, требующие неотложной терапии, возникают при шизофрении и алкоголизме. Среди них чаще других встречаются тяжелые осложнения проводимой психофармакотерапии, тяжелый алкогольный делирий, острая алкогольная энцефалопатия Гайе-Вернике и фебрильная шизофрения. Диагностике, терапии и иммунохимическим аспектам этих заболеваний посвящается данная монография.

Глава 1.

ФЕБРИЛЬНАЯ ШИЗОФРЕНИЯ

1.1. К истории вопроса и современное состояние проблемы

Из заболеваний, которые относятся к критическим состояниям, наибольшее количество работ посвящено собственно фебрильной шизофрении. В донозологическом периоде случаи фебрильной шизофрении рассматривались в рамках различных психопатологических синдромов.

По мнению ряда авторов (Т.Н.Юдин, 1939; В.А.Ромасенко, 1967; А.С.Тиганов,1982) впервые F.Fodere в "Трактат о бреде - медицинские, социальные и правовые аспекты" (1817) выделил приступы с выраженным психомоторным возбуждением, повышением температуры, тахикардией и ухудшением свойств пульса, которые возникали от неясных причин. В последующем психотические состояния, протекающие с повышением температуры (не связанные с инфекционными заболеваниями), описывались J.Abercombie (1829), П.А.Бутковским (1834), F.Lelut (1836).

Необходимо отметить, что фебрильные приступы в донозологическом периоде наиболее часто относили к острому бреду (A.Brier de Boismont, 1845; H.Thulie, 1865; L.Meyer, 1856, и др.).

В целом, вне зависимости от того, признавал ли тот или иной автор острый бред как отдельное заболевание или же он рассматривал его как синдром, фебрильные приступы трактовались как "необычные", "особые" состояния, приводившие в большинстве случаев к летальному исходу. Причем исследователями подчеркивалось несоответствие" между тяжестью клинической картнны заболевания и результатами макроскопического патологоанатомического исследования - отек и набухание головного мозга, выраженная гиперемия мягких мозговых

оболочек. Эти изменения, как указывали многие авторы, не являлись специфическими и не объясняли причину смерти.

Как отмечал O.Linajaerde (1954), острый бред, который возникает при шизофрении, впервые был описан L.Bell (1849) и получил впоследствии название "мания Белла".

Furstner (1881) полагал, что острый бред не является отдельным заболеванием и может наблюдаться при мании, истерии, меланхолии, алкогольном делирии и развитии органического поражения ЦНС. По мнению указанного автора, при остром бреде, помимо психомоторного возбуждения, имеют место резкий подъем, а затем падение температуры, изменение картины крови, появление белка в моче. Furstner в своей работе ссылается на Шюле, который не считал острый бред отдельным заболеванием и полагал, что он является "определенным модусом симптомов при центральной аффектации".

В 1889 году из той же клиники вышла работа Bucholz "Zur Kennutnis des Delirium acutum", где автор описывал 2 случая восковой дегенерации скелетных мышц, причиной которой послужила инфекция.

Крафт-Эбинг (1893) острый бред относил к проявлениям органических психозов и характеризовал его как "Транссудативную приливную гиперемию мозга с переходом в острый полиоэнцефалит". Вместе с тем, рассматривая "высшую степень маниакального помешательства" - неистовство, автор отмечал, что вследствие истощения нервной системы или усиления мозгового процесса до степени острого бреда может наступить "исход в смерть". Иными словами несмотря на то, что Крафт-Эбинг рассматривал острый бред в рамках органического заболевания, он допускал возможность его возникновения и вследствие маниакального помешательства.

А.Ф.Эрлицкий в своем руководстве по психиатрии (1896) острый бред безоговорочно относил к органическим заболеваниям, подчеркивая, что почти все случаи этой болезни оканчиваются смертью. Предрасполагающими причинами возникновения острого бреда автор считал сифилис и хронический алкоголизм, в то время как травму головного мозга относил к "вызывающей причине". Однако А.Ф.Эрлицкий допускал возможность возникновения острого бреда вследствие сильных психотических потрясений у субъектов с наследственным расположением к душевным заболеваниям.

Н.М.Попов (1897) острый бред рассматривал в разделе органических заболеваний головного мозга. Ссылаясь на данные Bianchi и Rasori, обнаруживших при остром бреде в крови больных бациллы, он полагал, что острый бред довольно близок к другим инфекционным заболеваниям.

Особо следует указать, что А.Черемшанский в примечаниях к переводу "Учебник психиатрии" Крафт-Эбинга (1897) писал следующее: "Вообще поиски за бактерией острого бреда основаны исключительно на предвзятой идее об инфекционном происхождении, до сих пор вовсе не доказанном." (стр.757).

С.С.Корсаков (1901) острый бред рассматривал в разделе органических психических расстройств. Вместе с тем он допускал возможность повышения температуры при острых бредовых формах "безмыслия". В отличие от других авторов С.С.Корсаков подчеркивал сложность дифференциальной диагностики острого бреда и аменции. Автор ссылался на мнение Мейнерта, который острый бред относил к аменциям.

Е.Крепелин (1887) указывал, что острый бред является синдром, возникающим только лишь при инфекции и интоксикации, однако в последующем (1913) он отмечал, что острый бред может возникнуть и при кататонии, маниакально-депрессивном психозе и ажитированной форме раннего слабоумия.

K.Kahlbaum (1902) при описании Catatonia gravis приводил случай летального исхода. Клиническая картина заболевания характеризовалась внезапным началом психомоторного возбуждения, которое в последующем перешло в стереотипное возбуждение, ограничившееся пределами постели и сопровождавшееся помрачением сознания. О возможности повышения температуры при кататоническом ступоре указывал также В.П.Осипов (1907), однако в своей классификации острый бред он относил к инфекционным психозам.

Таким образом, до середины 20-х годов настоящего столетия состояния, близкие к современному пониманию фебрильной шизофрении, под названием острого бреда наиболее часто описывались в рамках органических заболеваний головного мозга. Одновременно с этим ряд авторов описывал схожие состояния в рамках расстройств, относимых в настоящее время к шизофрении.

Несколько позднее М.С.Гуревич и М.Я.Серейский (1928), описывая вегетативные симптомы при кататонической форме шизофрении, отмечали колебание температуры - "кататоническую лихорадку", которая может длиться до нескольких недель. Те же авторы, анализируя причины летального исхода, пришли к выводу, что смерть при подобных случаях может наступить вследствие набухания мозга.

Как отметил А.С.Тиганов (1982), W.Scheideger (1929), очевидно, был первым, кто состояния, сходные с острым бредом, отнес к шизофрении. W.Scheideger проанализировал 43 случая летальных исходов.

Наиболее важным представляется заключение W. Scheideger о том, что острый бред не является признаком перехода одного заболевания в другое. Например, перехода маниакального неистовства в органическое заболевание головного мозга.

В 1934 году вышла работа K.H.Stauder "Смертельная кататония", которая сразу же привлекла к себе большое внимание. Автор отмечал, что среди заболевших смертельной кататонией не было больных, которых по преморбиду можно было отнести к шизоидному типу (по Кречмеру). Одновременно с этим в 50% случаев имелась отягощенность эндогенными заболеваниями. K.H.Stauder выделил два варианта начала заболевания (приступа) - внезапное и медленное. На высоте развития приступа при обоих вариантах имеет место помрачение сознания. K.H.Stauder впервые поставил вопрос о том является ли смертельная кататония только количественным изменением или же представляет собой заболевание с собственной этиологией и патогенезом.

Через год после опубликования исследования K.H.Stauder появилась работа L.Marchand и A.Courtais, которые описали 120 случаев азотемических энцефалитов. В 44 случаях было проведено патологоанатомическое вскрытие, однако каких-либо специфических изменений обнаружено не было. Азотемическими эти случаи авторы назвали лишь потому, что при них отмечалось увеличение азота и мочевины крови, что нередко наблюдается и при кататоническом ступоре.

С.И.Гольденберг (1936) указывал, что при кататонической форме шизофрении могут наблюдаться геморрагические явления, обусловленные самим эндогенным процессом -

"шизопроцессом". Автор отмечал, что геморрагический синдром шизофренической основы, как правило, наблюдается в сочетании с рядом психомоторных и сенсорных расстройств. Как полагал С.И.Гольденберг, в основе указанных нарушений лежит единый патологический механизм - "расстройство сосудодвигательного аппарата".

Исследование соматических нарушений при кататоническом ступоре и смертельной кататонии в немецкой психиатрии было продолжено H.Greving и соавт. (1936). Они обратили внимание на то, что у больных кататонией нарушается водный обмен (происходит задержка жидкости, появляются отеки) и обнаруживается акроцианоз вследствие изменения вегетативной реакции. Из 27 изученных случаев в 21 имели место изменения крови в виде нарушения свертывания, появления молодых элементов крови и петехиальных кровоизлияний. При кататонии чаще встречались инфаркт и эмболия легких. Авторы отмечали, что в части случаев имели место также изменения костного мозга, которые были обнаружены у больных шизофренией, погибших после развития ступора. Указанные авторы причиной ухудшения состояния при смертельной кататонии считали чрезмерное увеличение выделения гистамина. После проведения соответствующих экспериментов на животных H.Grevihg и соавт. пришли к выводу о сопоставимости полученных результатов с клинической картиной смертельной кататонии.

В том же году вышла в свет фундаментальная работа Т.И.Юдина, посвященная смертельным формам шизофрении, где автор подробно рассматривал динамику изменения взглядов на летальные исходы при шизофрении, начиная от Fodere, Lelut и Boisamont и кончая Штаудером и Бумке, которые в 4 издании своего учебника выделили особую форму шизофрении в виде острого бреда (1936). Т.И.Юдин, изучив 110 случаев пришел к выводу, что причиной летального исхода послужила сама шизофрения, из них в 6 случаях причиной смерти явился острый бред. Т.И. Юдин большое значение в развитии приступа и шизофрении в целом придавал аноксии, причиной которой считал вазомоторную патологию мозговых сосудов. В той же работе автор привел случай наступления смертельного исхода вследствие чрезвычайно быстрого исто-

щения с потерей веса в 18 кг, причем при вскрытии никаких заболеваний внутренних органов обнаружено не было.

Е.К.Краснушкин (1942), рассматривая некоторые соотношения между душевными и соматическими заболеваниями, указывал, что душевнобольные "склонны к истощению, сопротивляемы заболеваниям мозга, но могут случайно заболеть заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и злокачественными заболеваниями".

С.М.Мнухин (1947) свое исследование посвятил изучению интермитирующих форм церебральной гипертермии. Автор приводит клинико-дифференциальные признаки отличия центральной температуры от гипертермии, связанной с различными соматическими заболеваниями.

W.Geller и C.Mappes (1952) считали, что фебрильный приступ - это неспецифическая защитная реакция по Селье, в развитии которой значительная роль принадлежит состоянию надпочечников. O.H.Arnold (1952) полагал, что смертельная кататония является заболеванием с фатальным исходом. Автор на основании 57 наблюдений пришел к выводу, что успешность терапии зависит от своевременности ее начала. Одним из наиболее эффективных методов O.H.Arnold считал ЭСТ. В работе также подчеркивалась необходимость проведения антигеморрагической терапии, поддержания сердечно-сосудистой системы и профилактики инфекций.

А.С.Чистович, который придерживался инфекционной этиологии шизофрении (1953), смертельную кататонию рассматривал как острый сепсис. Автор здесь же указывал, что эти клинические формы значительно отличаются от обычного сепсиса. Кроме того, по мнению А.С.Чистовича, исследование неспецифического иммунитета не подтверждает гиперергического характера этих психозов. Он предлагал исключить шизофрению как нозологическую единицу, которая "служит очевидным препятствием исследования этиологии и патогенеза психозов".

На инфекционную природу острого бреда указывали также А.Н.Агеева и др. (1955). В своем исследовании они приводили 5 случаев острого бреда. В описываемых наблюдениях авторы основным диагнозом указывали шизофрению, а острый бред рассматривали как "осложнение аллергического характера".

В 1955 году одновременно были опубликованы статьи H.Knoll и O.Linejaerde. Работа H.Knoll посвящена изучению 151 случая пернициозной кататонии. Автор обратил внимание на то, что ею чаще болеют женщины, отметил также сезонность возникновения приступов - весной и осенью. H. Knoll выделил наиболее значительную триаду симптомов при пернициозной кататонии - повышение температуры, слабость кровообращения и изменение психической картины (появление психотических расстройств). По мнению автора, пернициозная кататония относится к шизофрении. Во время развития приступа психотические расстройства отступают на второй план, а на первый же выступают соматические расстройства. Кроме того, H.Knoll обратил внимание на то, что наследственная отягощенность шизофренией среди больных с пернициозной кататонией в 3 раза выше, чем в общей популяции.

O.Linejaerde изучил 11 летальных случаев острого бреда. Кардинальным симптомом автор считал повышение температуры, которая вначале характеризовалась лабильностью, "отдельными фебрильными зубцами", а затем повышалась до 40 С с терминальной гиперпирексией. По мере развития заболевания отмечались протеинурия, кетонурия уробилинемия и азотемия. Обнаруженные при патологоанатомическом исследовании легкий отек мозга, легкий энтерит и незначительная бронхопневмония, по мнению автора, не могли объяснить причину смерти. Рассматривая вопросы терапевтической практики, O.Linejaerde отмечал "чудодейственный эффект" амитала, но к сожалению этот эффект оказался кратковременным. Автор также считал целесообразным использование изотонического раствора и раствора глюкозы. Вместе с тем он подчеркивал, что применение антибиотиков не является решающим фактором.

В последующем исследование фебрильной шизофрении велось по нескольким направлениям. Н.М.Жариков и соавт. (1956), Ю.А.Ильинский (1961) свои работы посвятили изучению иммунологической реактивности при различных формах шизофрении и пришли к выводу, что при кататоническом ступоре иммунологическая и аллергическая реактивность несколько снижены. Иммунобиологические исследвания при различных формах течения шизофрении проводились также

Г.Ю.Малисом (1957), Л.С.Куликовым (1961), К.Н.Назаровым (1962).

Зарубежные публикации того же периода были посвящены биохимическим исследованиям субстрата шизофрении. P.G.Heath и соавт. (1962) выделили из крови больных шизофренией препарат тарексеин, который, по мнению авторов, обладал свойством вызывать кратковременные шизофреноподобные психические расстройства. В том же году была опубликована работа J.Hasilik, который предложил выделять как особую клиническую единицу "токсифрению". Токсифрения по своим клиническим проявлениям практически ничем не отличалась от фебрильных приступов. Автор подчеркивал высокую эффективность ЭСТ и указывал на необходимость введения различных растворов при выделенной им новой нозологической единице. Отечественными учеными (Л.Б.Меклер и соавт., 1958) также был выделен тарексеин, который в последующем вводился добровольцам. Как сообщали авторы, после введения препарата у добровольцев возникала преходящая шизофреноподобная симптоматика. Однако других сообщений в дальнейшем не последовало.

В 1957 году была опубликована статья А.С.Тиганова об опыте лечения больных ремиттирующей кататонической формой шизофрении аминазином. По мнению автора доза аминазина должна составлять 300 мг в сутки. При неэффективности проводимой терапии предлагалось использовать метод одномоментной отмены психотропных средств. Весьма ценным представляется замечание автора о необходимости продолжения аминазинотерапии и после купирования кататонических расстройств, так как стойкость, продолжительность и глубина ремиссии зависит от длительности курса терапии, который должен длиться не менее 2 - 2.5 месяцев.

Опубликованная в 1960 году А.С.Тигановым статья о фебрильной шизофрении в центральном журнале возобновила дискуссию об этиологии фебрильной шизофрении.

А.С.Чистович (1960), С.И.Генделевич и соавт. (1960) высказывали мнение, что случаи относимые А.С.Тигановым к "фебрильной шизофрении" являются инфекционными психозами с шизофреноподобной симптоматикой. Как доказательство авторы приводили эффективность применения в аналогичных случаях антибиотиков.

Несмотря на то, что Б.В.Зайцев (1961), А.С.Соколов (1961), А.С.Шмарьян (1961), А.Н.Молохов (1963), И.Б.Голант (1968) высказывали различные суждения о роли аллергических, иммунологических и диэнцефальных расстройств в возникновении фебрильной шизофрении, они отстаивали мнение об эндогенной принадлежности фебрильных приступов и отмечали высокую эффективность при указанных состояниях аминазина и ЭСТ.

Изучению соматических нарушений, взаимоотношений дыхания и сердечной деятельности у больных шизофренией, в частности, при ступоре были посвящены работы N.Sugimoto и соавт. (1961) и Ю.М.Саармы (1963). Одновременно с этим продолжалось изучение клинико-психопатологических особенностей онейроидных состояний, возникающих при онейроидной кататонии в рамках отдельных нозологических единиц (В.Н.Фаворина, 1956; С.Т.Стоянов, 1961; В.М.Каменская, 1961; Ф.Ф.Детенгоф, 1962; И.Ф.Канарейкин и И.С.Куриленко, 1963).

Ряд отечественных ученых в своих работах рассматривали клинико - психопатологические и клинико - катамнестические особенности онейроидных состояний (Л.А.Станкевич, 1964, Л.М.Вербальская, 1964; И.Л.Акопова, 1965). Исследовались также и особенности синдрома Кандинского-Клерамбо при шизофреническом онейроиде и роль диэнцеальной патологии в развитии онейроидно-кататонического синдрома (В.Г.Ротштейн, 1965; Г.Н.Кассиль и соавт., 1964; Д.А.Кауфман, 1965).

Необходимо отметить, что определенный интерес представляют также работы, не имеющие непосредственного отношения к фебрильным приступам, но в какой-то мере объясняющие патогенез фебрильных приступов и роль некоторых звеньев эндокринной и иммунной систем в их развитии (Э.И.Минскер, 1964; Д.Д.Орловская, 1968; Г.М. Руденко, 1969; H.F.Meyer и соавт., 1964; P.Sivadon, 1964; Ep. Tomrug, 1966).

Е.И.Черныпова и Н.А.Шишкина (1963) при изучении психопатологической картины гипертоксической шизофрении обратили внимание на то, что, несмотря на расстроенное сознание, у больных постоянно отмечается ощущение витальной угрозы, неминуемой гибели, сопровождающееся тревогой и страхом.

Л.Г.Стронгин и Ю.В. Зайко (1967), описав два летальных случая при гипертоксической шизофрении, пришли к выводу, что имеющиеся патологоанатомические изменения представляли собой картину острой токсико-аллергической энцефалопатии, с выраженными гемодинамическими нарушениями и распространенными периваскулярными кровоизлияниями.

Э.Л.Гребер и Н.А.Шишкина (1968) опубликовали случай фебрильной шизофрении с летальным исходом, где при микроскопическом исследовании были обнаружены две базофильные микроаденомы. Как полагали авторы именно это послужило причиной смерти.

Начиная с 60-х годов в периодической печати как у нас в стране, так и за рубежом появляются работы, посвященные терапии фебрильных приступов.

Л.И.Дмитриев (1963) отмечал эффективность при ступорозной форме шизофрении резерпина. Л.А.Шмилович и соавт. (1964) при лечении аминазином 155 больных со ступорозным состояниями в 140 случаях добились положительных результатов. L.R.Gjessing (1967) указывал на эффективность при периодической кататонии солей лития.

B.Laskowska и соавт. (1964, 1964, 1966) провели серию исследований, посвященных оценке эффективности психотропных средств при фебрильной кататонии. Авторы пришли к выводу, что наиболее оптимальным при фебрильных приступах является сочетание фенотиазинов с галоперидолом. B.Laskowska и соавт. полагают, что аминазин при высокой температуре противопоказан и в этих случаях предпочтение надо отдавать галоперидолу. Вместе с тем указанные авторы отмечали, что в 20% случаев психотропные средства мало эффективны вообще и вместо них следует применять ЭСТ.

Важную роль в изучении гипертоксической шизофрении сыграли работы В.А. Ромасенко, которые в дальнейшем были обобщены в виде монографии (1967). Автор отмечал, что гипертоксическая шизофрения, фебрильная шизофрения, смертельная кататония, токсическая кататония обозначают по сути дела одно и то же состояние, являющееся вариантом рекуррентной шизофрении. Гипертоксический приступ может появиться как во время первого, так и последующих приступов. Патоморфологические изменения не являются специфичными для какой-либо нозологической единицы. Нейроглиаль-

ная патология, по данным В.А.Ромасенко, была представлена изменениями микроглии, олигодендроглии и астроцитов. Основным патогенетическим методом лечения В.А.Ромасенко предлагал фенотиазины. В развитии гипертоксического приступа автор существенную роль придавал аллергическому механизму.

Одновременно с разработкой различных методов лечения фебрильных приступов и тщательным изучением патолого-анатомических данных, не утихали споры о нозологической принадлежности фебрильных приступов и о роли в их развитии экзогенных вредностей, а также органически неполноценной почвы. Эти вопросы рассматривались в работах G.Simone (1962), A.Ahuell (1963), H.Singh (1964), P.B.Muller, F.Meibner (1967).

Изучению транзиторных приступов периодической шизофрении, возникновению аментивных состояний после острых и инфекционных заболеваний и динамике психопатологической структуры онейроидных приступов были посвящены работы В.А.Концевого (1965), В.К.Смирнова (1965), Т.Ф.Пападопулоса (1966). Клинико-энцефалографические корреляции являлись объектом исследований П.Н.Рыжкова и Д.А.Гинзбурга (1966), А.Г.Наку (1970), А.К.Сайфулиной (1975), L.R.Gjessing и соавт. (1970). В целом, судя по полученным данным, обнаруженные различными авторами изменения ЭЭГ носили неспецифический характер, указывали на десинхронизацию биоэлектрической активности в глубинных структурах мозга и резкое нарушение взаимосвязи различных отделов коры обоих полушарий.

В исследованиях И.Г.Рывкина и соавт. (1971), Q.R. Regstein и соавт. (1971), M.Kerekovic и соавт. (1971), D.Gintset и J.M.Qughoulian (1971) высказывалось мнение, что гипертоксическую шизофрению следует рассматривать как реакцию, близкую к анафилактическому шоку. Обращалось также внимание на частые аллергические заболевания в анамнезе не только у больных, перенесших фебрильные приступы, но и у их родственников. По мнению тех же авторов, в развитии гипертоксической реакции большая роль принадлежит нарушениям в гипоталамической области.

В 1973 году Л.Н.Ермолина выделила два варианта течения фебрильных приступов: 1) С онейроидно-кататонической

картиной; 2) аментивноподобным и гиперкинетическим возбуждением. Кроме того автор показала, что при внешнем сходстве с аменцией аментивноподобное возбуждение характеризуется грезеподобным помрачением сознания. Аментивноподобное состояние развивается вслед за кататоническим возбуждением, а светлые промежутки не сопровождаются астеническими расстройствами. Л.А.Ермолина также придерживается мнения, что при терапии приступообразно-прогредиентной шизофрении наиболее эффективным методом терапии является аминазин в сочетании с симптоматическими и дегидратационными средствами и выступает против применения галоперидола, нозинана, мажептила.

Необходимо отметить, что в том же году были опубликованы работы F.A.Gilespie и F.Smith об эффективном применении при фебрильных приступах в одном случае диазепама, а в другом - ЭСТ.

Д.П.Демонова (1973) исследовала психопатологические особенности онейроидных состояний при шизофрении и экзогенно-органических заболеваниях. Автор изучила 72 больных в рамках шубообразной и периодической шизофрении и пришла к выводу, что онейроидные состояния имеют свои этапы развития. Степень помрачения сознания и степень расстройства самосознания также могут варьировать. Д.П.Демонова выделила 4 типа онейроидных состояний. Автор указывает, что грезеподобный онейроид наблюдался как при приступообразно-прогредиентном течении шизофрении, так и экзогенно-органических психозах, в то время как фантастический иллюзорный онейроид был выявлен только при приступообразно-прогредиентной шизофрении у больных с выраженными изменениями личности и перенесших ранее аффективные и аффективно-бредовые приступы.

Напротив, сценические галлюцинаторно-онейроидные состояния и сновидные эпизоды встречались в основном при экзогенно-органических заболеваниях и только в единичных случаях - при шизофрении. Вместе с тем Д.П.Демонова подчеркивала условность приводимого деления.

Начиная с 70-х годов усиливается интерес к "параклиническим" исследованиям фебрильных приступов. В.К.Смирнов (1974, 1982), используя метод радиоактивных изотопов, исследовал изменения микроциркуляции и пришел к

выводу, что нарушения капиллярного кровотока приводят к гипоксии тканей.

Исследованиям уринарного цикла аденозинтрифосфата, изменениям pH желудочного сока и использованию дексаметазонового теста при кататонии были посвящены работы N.L.Perre и соавт. (1974), R.F.Bort (1976,1980), Y.F.Greden и B.S.Carroli (1980).

Дальнейшему изучению фебрильных приступов при приступообразной шизофрении посвящены публикации ряда отечественных и зарубежных авторов (К.Г.Даниелян, 1975; В.И.Валько и И.Н.Сенкевич, 1975; S.A.Raichman и соавт., 1982). Несколько обособленно стоит работа P.Loo и соавт. (1975), которые стремились доказать правомерность разделения органических энцефалитов, острой кататонии и острого бреда, так как в возникновении последнего важную роль играет стресс-реакция.

В работах, посвященных фебрильным приступам в целом до 70-х годов, недостаточно внимания уделялось вопросам терапии. Это частично объясняется тем, что указанный контингент больных встречается редко, а бурное развитие и сложность диагностики заболевания не дают возможности в полном объеме проследить за эффективностью проводимой терапии. В большинстве работ, посвященных лечению, дискутировалась эффективность нейролептиков (аминазин) и ЭСТ.

Необходимо отметить, что большинство отечественных авторов предпочтение отдавали нейролептикам (А.С.Тиганов, 1956; И.С.Сенькевич, 1974; Л.А.Ермолина, 1975), в то время как зарубежные специалисты больше склонялись к применению ЭСТ (M.Ratel и соавт., 1974; S.R.Morrison, 1975; M.Greenblath, 1977; C.Saizman, 1980; R.E.Kendell, 1982; S.Barbuto, 1983).

В 1982 году вышла в свет монография А.С.Тиганова “Фебрильная шизофрения”, которая представляла собой новый этап в развитии учения о фебрильной шизофрении. Автор на протяжении длительного времени проследил катамнез больных с фебрильными приступами, дал подробное поэтапное описание психопатологических расстройств, привел дифференциально-диагностические и прогностические критерии фебрильных приступов при различных формах течения шизофрении. Отдельная глава монографии посвящена психотроп-

ной терапии фебрильных приступов. Необходимо подчеркнуть, что приведенные А.С.Тигановым клинико-катамнестические и клинико-психопатологические закономерности развития приступов являются основополагающими в изучении фебрильной шизофрении.

Начиная с середины 70-х годов большое внимание стало уделяться неотложной терапии психически больных, в частности, терапии состояний с высоким риском летального исхода. Развитию данного направления способствовали расширение сети психосоматических отделений при общесоматических больницах и развертывание палат интенсивной терапии в психиатрических стационарах. В последующем на базе палат интенсивной терапии в ряде городов были развернуты психореанимационные отделения.

Указанные организационные нововведения способствовали "сближению" психиатрии с общесоматической медициной. Помимо этого стало доступным использование в терапии неотложных состояний таких современных детоксикационных методов как гемодиализ, экстракорпоральная гемосорбция (ЭГ), энтеросорбция, гипербарическая оксигенация (ГБО).

Необходимо также отметить, что организация психореанимационных отделений дала возможность изучать данную патологию с общебиологических позиций. Если ранее при исследовании фебрильных приступов использовались главным образом клинико-катамнестические и клинико-психопатологические методы, то в настоящее время имеется возможность проследить за динамикой состояния больных на реаниматологическом, биохимическом и иммунологическом уровнях. Иными словами, имеется возможность изучать фебрильные приступы с точки зрения системного подхода.

Метод экcракорпоральной гемосорбции в психиатрической практике впервые был применен в 1978 году Ю.М.Лопухиным и соавт. В том же году об успешном использовании этого метода сообщили Е.А.Лужников и соавт. Начиная с этого времени публикации об успешном применении ЭГ у психически больных регулярно появлялись в периодической печати. Применение ЭГ у больных с фебрильными приступами посвятили свои работы В .М.Морковкин и соавт. (1982-1989), Е.А.Чуркин и соавт. (1983-1988), Г.В. Морозов и соавт. (1984-1987), В.А.Павлов и соавт. (1984-1988) и др.

Несколько позднее была предпринята попытка использовать при фебрильных приступах форсированной лимфогенной детоксикации с дренированием лимфатического протока (Г.Я.Авруцкий и соавт.).

С конца 70-х годов в психиатрии начали внедрять метод гипербарической оксигенации. Этому способствовали работы С.Н.Ефуни (1975, 1978), Н.М.Жарикова и соавт. (1978, 1980). В 1981 году под редакцией этих авторов вышло методическое письмо по использованию ГБО в психиатрии. Вскоре начали применять ГБО и в неотложной психиатрии. Причем ГБО в части случаев использовалась как основной метод терапии, а иногда включалась в комплексную терапию психозов (В.М.Морковкин и соавт., 1983, Г.Г. Жарикова и соавт., 1985).

Помимо внедрения новых методов терапии организация психореанимационных отделений способствовала изучению патохимических закономерностей фебрильной шизофрении. Исследованию нарушений электролитного баланса (ВЭБ) посвящены работы Г.В.Морозова и соавт. (1983), В.М.Морковкина и соавт. 1984, 1985), А.В.Картелишева и соавт. (1983, 1984).

И.Д.Еникеев (1985), темой диссертационной работы, которого стала терапия фебрильных приступов, воздерживается от применения нейролептиков, ЭСТ и ГБО. Автор предпочтение отдает комплексной интенсивной терапии с использованием барбитуратов и транквилизаторов.

Необходимо также отметить работы Б.Д.Цыганкова и соавт. (1984, 1985, 1988, 1990), В.А.Райского (1985, 1986), посвященные общесоматическим нарушениям при фебрильных приступах и их дифференциальной диагностичеcке со злокачественным нейролептическим синдромом.

В последние годы ряд авторов (Г.В.Морозов и соавт., 1983-1989; В.М.Морковкин и соавт., 1983-1988; А.В. Картелишев и соавт., 1989; З.И.Кекелидзе 1991, 1994) фебрильные приступы рассматривают в рамках критических состояний. Одновременно с изучением общих закономерностей течения критических состояний разрабатывались также вопросы развития внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови (Г.А.Обухов, С.И.Вольнец, 1985), острой дыхательной недостаточности (Д.Н.Вишневская и соавт., 1985) и применения

антикоагулянтов в комплексной терапии приступов (И.А.Бульман, М.С.Браво, 1985; С.А.Борейко и соавт.,1985).

Г.Г.Жарикова (1987, 1990) в своих работах, посвященных клинико-психопатологическим особенностям фебрильных приступов, продолжила планомерное изучение данной нозологии с точки зрения критических состояний.

Следует отметить также статью E.Kliesser и соавт. (1992), в которой авторы пытались дифференцировать летальную кататонию и злокачественный нейролептический синдром. Они указывали, что анамнез, течение приступа и клиническая симптоматика не могут служить дифференциально-диагностическими критериями.

Д.И.Малин (1995, 1996), изучая место плазмофереза в современной биологической терапии эндогенных психозов, пришел к выводу, что в комплексной терапии фебрильного приступа, вне зависимости от этапов его развития применение плазмофереза поволяет значительно повысить эффективность лечения, уменьшить тяжесть и длительность течения фебрильного приступа.

Таким образом, заканчивая краткий обзор работ, посвященных фебрильной шизофрении, можно сказать, что в донозологическом периоде указанные приступы рассматривались преимущественно в рамках острого бреда. В более поздний период их относили к эндогенным психозам. В последующем изучались клинико-катамнестические и клинико-психопатологические закономерности фебрильных приступов, выявлялись дифференциально-диагностические критерии их отграничения фебрильных приступов от сходных состояний (в особенности от инфекционных психозов). Наряду с этим проводился последовательный анализ патоморфологических данных.

После внедрения в практику психотропных средств, и в частности нейролептиков, началась разработка вопросов терапевтической тактики при фебрильном приступе.

Несмотря на то, что фебрильные приступы на поздних этапах имеют много общего (с точки зрения расстройств гомеостаза) с другими критическими состояниями, их сравнительные исследования не проводились. Мало изучены также соматические и неврологические расстройства, возникающие при указанной патологии. Не исследовалось и соотношение

синдромов угнетения сознания и синдромов помрачения сознания при развитии критического состояния у больных с фебрильными приступами.

1.2. Клиника фебрильной шизофрении

Для выявления общих закономерностей течения фебрильной шизифрении проводилось исследование 75 больных. Результаты собственных наблюдений подтверждают данные других авторов о том, что фебрильные приступы чаще возникают у женщин. Распределение больных по возрасту показало, что фебрильные приступы более часто возникают в возрасте до 30 лет.

Как известно фебрильные приступы наблюдаются как в рамках рекуррентной, так и приступообразно-прогредиентной шизофрении. При разном типе течения шизофрении фебрильные приступы отличаются как по структуре, так и по тяжести, поэтому целесообразно рассмотреть эти приступы раздельно.

1.2.1. Клиника фебрильных приступов в рамках рекуррентной шизофрении

При рекуррентной шизофрении фебрильные приступы возникают преимущественно в молодом возрасте и в подавляющем большинстве случаев являются первыми по счету.

В группе с рекуррентной формой заболевания в преморбиде больные чаще отличаются замкнутостью, с трудом привыкают к новому коллективу, сторонятся общества. Вместе с тем они обладают богатым воображением, склонны к фантазированию. Помимо этого в части наблюдений отмечается тревожность, неуживчивость, конфликтность, обидчивость. Реже в преморбиде отмечается жизнерадостность, веселость, больные не тяготятся обществом своих сверстников; они охотно вступают в контакт, стремятся к лидерству, отличаются отзывчивостью и чуткостью.

Необходимо отметить, что в данной группе в преморбиде больные не отстают в развитии, успешно учатся и продвигаются по службе, также не отмечается социальная дезадаптация.

Фебрильные приступы, как правило, начинаются с ухудшения общего самочувствия, появляется общая слабость, вялость, снижение работоспособности, возникает бессонница. Через 3 -7 дней внезапно наступает ухудшение сотояния - формируется острый чувственный бред, окружающее приобретает особый, устрашающий смысл, имеют место ложные узнавания. В последующем на фоне нарастания аффекта тревоги и страха, бредовые расстройства приобретают антагонистический характер. Необходимо отметить, что только тогда, когда больные оказываются в центре "происходящей борьбы" и имеющиеся психопатологические расстройства начинают определять их поведение, у окружающих возникает мысль о наличии у них психических расстройств.

В дальнейшем при углублении психоза, приступ приобретает характер растерянно-патетического возбуждения: окружающее начинает восприниматься иллюзорно-фантастически. На фоне имеющихся расстройств появляются эпизоды импульсивиого возбуждения, которые в течение одного-двух дней постепенно удлинняются и углубляются, т.е. происходит довольно быстрое формирование кататонического возбуждения. Через 2-3 дня оно начинает перемежаться с эпизодами ступора и субступора различной длительности. При поступательном развитии приступа в клинической картине начинает преобладать субступор и ступор с повышением мышечного тонуса, активным и пассивным негативизмом.

Одновременно с появлением расстройств кататонического регистра, как правило, развивается онейроидное помрачение сознания. Иногда онейроидные переживания носят экспансивный характер и в этих случаях этап кататонического возбуждения более выражен, как по интенсивности, так и по длительности. В других наблюдениях, когда острый фантастический бред носит характер нигилистического бреда Котара, напротив, кататоническое возбуждение менее выражено и субступор и ступор возникают быстрее.

Имеющиеся онейроидные переживания, обычно касаются космической тематики - больные полагают, что находятся в "центре космической подготовки", их "обследуют, проводят различные проверочные эксперименты". Затем появляется, как отмечают многие больные, "ощущение легкости в голове и во всем теле", что "означает начало космического полета".

Несколько реже тематикой онейроидных переживаний служат различные военные действия с применением "атомных и нейтронных бомб, лазеров и следящих аппаратов". И лишь изредка онейроидные переживания носят религиозный характер - больные обнаруживают себя то в раю, то в аду, где видят ангелов, дьяволов, умерших родственников.

При развитии фебрильного приступа уже на этапе кататонического возбуждения выявляются разнообразные сомато-неврологические расстройства, которые и определяют характерный внешний вид больных. На фоне выраженного психомоторного возбуждения появляется гиперемия лица, усиливаются блеск глаз, слезообразование, саливация и потоотделение, выявляется красный дермаграфизм. Несмотря на появление субфебрильной температуры, конечности на ощупь остаются холодными, снижается аппетит, появляется жажда. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается повышение АД (сист. до 160 - 170, диаст. до 90 - 100 мм рт. ст.), пульс начинает носить характер лабильной тахикардии, отмечается также полиурия. Дыхание становится жестким, в легких выслушиваются единичные рассеянные хрипы, однако одышка не превышает 22 - 24 в мин.

В крови обращает на себя внимание лейкоцитоз до 14 - 16 тыс., увеличение СОЭ, палочкоядерный сдвиг, относительное снижение количества лимфоцитов. В моче отмечается лишь уменьшение удельного веса.

В последующем, когда на фоне кататонического возбуждения появляются эпизоды субступора и ступора, происходит изменение вегетативных проявлений - блеск глаз сменяется сухостью склер, обильное потоотделение перемежается с выделением незначительного количества вязкого пота, во 2 половине дня появляется сальность лица. Температура повышается до 38 - 38.5 С. Указанный период частой смены противрположных проявлений вегетативной нервной системы, как правило, длится не более 1 - 2 дней.

Одновременно с углублением психопатологических расстройств и появлением субступора и ступора происходит утяжеление соматических и неврологических проявлений. Выявляется подавление витальных чувств, направленных на обеспечение жизненных функций организма: - исчезают чувство жажды и голода. В это время со стороны вегетативной нерв-

ной системы возникает как-бы "заклинивание" симпатических и парасимпатических проявлений, которые практически не меняются на протяжении всего тяжелого периода заболевания. Исчезает блеск глаз, отмечается стойкая гиперемия лица с выраженной сальностью. Кожа и видимые слизистые становятся сухими, язык покрывается коричневатым налетом, обнаруживается стойкий красный разлитой дермаграфизм. Появляется акроцианоз, отмечаются нарушения микроциркуляции, начинают формироваться пролежни в области крестца, усиливается одышка. В легких выслушиваются разнокалиберные хрипы, АД стойко удерживается на высоких цифрах, тахикардия достигает 120-140 в мин. Ослабевает перистальтика кишечника, уменьшается мочеотделение, появляется недержание мочи.

В крови, помимо лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига, отмечается стойкое уменьшение количества лимфоцитов до 10-15, снижается также уровень общего белка, преимущественно за счет уменьшения альбуминовой фракции, что приводит к изменению белкового коефициента. В части случаев наблюдается нарастание остаточного азота и мочевины, без повышения уровня креатинина в крови. Исследование кислотно-основного состояния (КОС) указывает на появление метаболического ацидоза.

В неврологическом статусе обращает на себя внимание вялость реакции зрачков на свет, повышение мышечного тонуса, оживление костно-сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, снижение брюшных и ахилловых рефлексов. В части случаев отмечается появление преходящих стопных знаков. В некоторых наблюдениях появляются мелкоточечные высыпания, преимущетвенно на руках и верхней половине туловища, носящие токсико-аллергический характер.

В данной группе в большинстве случаев критический этап заболевания длится от 5 до 10 дней. На фоне комплексной терапии в течение 2 - 4 дней наблюдается стабилизация состояния, а в последующем отмечается обратное развитие психоза. Улучшение психического статуса идет одновременно с улучшением соматоневрологического состояния. Исключение составляют субфебрильная температура, лейкоцитоз и

повышеное СОЭ. Эти показатели обычно выравниваются через 10 -15 дней после улучшения состояния.

При обратном развитии психоза у части больных после окончания онейроидного помрачения сознания на первый план выступает депрессивный синдром. Возникающие в это время бредовые переживания обычно носят характер бреда отношения и преследования. Причем эти переживания, как правило не связаны с имеющими ранее место онейроидными переживаниями, но тем не менее, они легко "объясняются" больными.

В других наблюдениях, где онейроид носит депрессивный характер, обратное развитие психоза происходит через депрессивно-бредовой синдром, в котором большой удельный вес имеет собственно депрессия с идеаторной и моторной заторможенностью. Связанные с депрессией бредовые переживания постепенно "соматизируются" и в последующем редуцируются параллельно с выравниванием аффекта.

Реже при обратном развитии психоза в клинической картине заболевания на первый план выступает синдром Кандинского-Клерамбо с ведущими галлюцинаторными расстройствами и явлениями психического автоматизма (моторный компонент возбуждения в этих случаях практически отсутствует).

Во всех описанных выше случаях амнезия имеющихся переживаний обычно не наступает и больные неохотно, но достаточно подробно рассказывают об онейроидных переживаниях.

Иногда обратное развитие психоза сопровождается возникновением эпизодов психомоторного возбуждения. В это время могут также появляться психосенсорные расстройства в виде изменения (увеличения) размеров окружающих предметов и объемности окружающей среды. На фоне возбуждения могут также возникать соматогностические расстройства в виде ощущений появления "третьей руки", "восьми пальцев на всех руках" и т.д. Изредка на фоне возбуждения появляются истинные статические зрительные галлюцинации. Примером может служить появление у одного из больных зрительных галлюцинаций в виде "большого человеческого глаза и головы собаки". В последующем во всех случаях наступает обрыв психоза и на первый план выступает недержание аффекта с последующей астенией и слезливостью.

Нередко по завершении кататонического ступора появляется недержание аффекта с выраженной астенией и сонливостью. Необходимо отметить, что в двух последних группах больные, чаще всего, помнят о своих переживаниях только в течение первых 2 - 3 дней после оканчания периода помрачения сознания. Эти воспоминания носят фрагментарный характер. Иногда имеет место фиксационная амнезия. В последующем онейроидные переживания амнезируются полностью.

Примером возникновения фебрильного приступа в рамках рекуррентной шизофрении может служить нижеследующий случай.

В.Л.А. (22 года) Дядя по линии матери злоупотреблял алкоголем, в возрасте 52 лет покончил жизнь самоубийством. Мать по характеру спокойная, уравновешанная, добрая, отзывчивая. Отец - покладистый, тихий, спокойный, малообщительный. Старшая сестра - инициативная, живая, подвижная, своенравная, временами резкая, грубая, конфликтная.

Больная родилась в срок. В 6 месяцев перенесла корь в тяжелой форме. Ходить начала в 1.5 года. До 3 лет с трудом выговаривала лишь некоторые слова и по умственному развитию соответствовала младенцу 9 - 10 месяцев. В 3.5 года перенесла ветрянную оспу. В последующем больная постепенно стала догонять своих сверстниц в умственном развитии, в 4 года появилась фразовая речь. По характеру была спокойной, уравновешанной, подчиняемой. Одновременно с этим, отличалась легкой ранимостью и обидчивостью.

В школу пошла с 8 лет. К распорядку привыкала с трудом, считала, что одноклассники к ней относятся настороженно, иногда даже "шеп-чутся о ней". Однако эти высказывания носили отрывочный характер. Училась хорошо, старалась "вызубрить" уроки, мотивируя это тем, что обладает плохой памятью.

С 14 лет появился страх темноты, боялась остаться дома одна. Заявляла полушутя-полувсерьез, что, "в кладовке живет русалка". Страхи исчезли в течение года и в последующем об этом периоде вспоминала неохотно.

Менструации с 15 лет. Установились сразу. В предменструальный период появлялось беспокойство и раздражительность.

После окончания школы поступила в машиностроительный техникум. Учеба потребовала большого умственного и эмоционального напряжения. Перестала поддерживать отношения с друзьями, оказалась как бы изолированной по собственной воле.

В 19 лет стала меняться по характеру. Во время подготовки к зимней сессии была сосредоточена на своей успеваемости, ухудшился

сон, спала всего по 4 - 5 часов, просыпалась в тревоге, вновь начинала заниматься. Опасалась, что она не сможет во время сдать курсовую работу.

Вечером в день сдачи курсового проекта, придя домой, внезапно расплакалась, родственникам заявила, что "сдвинулась". Утверждала, что в голову "ничего не идет", жаловалась, что пропала память. Полагала, что неправильно выполнила курсовую работу. Считала, что в связи с этим все ее презирают. К ночи несколько успокоилась. Легла в постель, но уснула не сразу. На 2 день утром по настоянию матери был вызван участковый врач. На его приход отреагировала недоброжелательно, беседовать с ним отказалась. По назначению врача была сделана инъекция какого-то препарата, больная заснула и спала около 30 минут.

После сна оставалась тревожной, возбужденной, ночью не могла заснуть. Сидела "застывшей", взгляд был устремлен в одну точку, на вопросы не отвечала. Днем больную с трудом удалось накормить. Все делала механически, временами неадекватно улыбалась, взгляд становился зачарованным, недоуменно смотрела на окружающих. Вечером ее с большим трудом удалось уговорить лечь спать. Ночь провела с закрытыми глазами, но большую часть времени не спала. На второй день утром больная обратилась к матери со словами "вези меня лечить", а затем внезапно вскочила с постели, побежала в сторону балкона, пыталась открыть дверь, при этом кричала "дай мне прыгнуть с балкона", но была удержана родственниками. В тот же день была осмотрена дежурным психиатром и направлена в больницу.

При поступлении: тревожна, растеряна, многословна, повторяет одни и те же слова. Малодоступна, временами монотонно покачивается. В отделении с трудом удерживается в постели, пытается биться головой о спинку кровати. Временами застывает, глаза широко раскрыты, устремлены в потолок, взгляд зачарованный, на вопросы не отвечает, затем шепотом заявляет "я преступница, я сошла с ума". При неоднократном повторении вопроса сообщила, что чувствует в голове пустоту, считает что находится в "необычном месте", внезапно возбудилась, пыталась нанести себе повреждения. По нескольку раз повторяла "страшно, страшно, страшно".

В соматоневрологическом статусе отклонений не обнаружено. Вместе с тем в крови отмечалось увеличение лейкоцитов до 9400 и снижение лимфоцитов до 14. При терапии галоперидолом 15 мг в/м, циклодолом 6 мг в сутки, через неделю появились и начали нарастать неврологические осложнения в виде скованности, тремора конечностей, затруднений при глотании.

На 6 день пребывания в отделении отмечается повышение температуры до 38.9° С. Больная осмотрена терапевтом и невропатологом, патология соматоневрологической сферы не выявлена. В крови отмечается увеличение лейкоцитов до 14000 и увеличение СОЭ до 16 мм в час. Нейролептики были отменены.

На 8 день - диагностирована фебрильная шизофрения и начата ЭСТ. После проведения 3 сеансов состояние несколько улучшилось, появилась ориентация в месте, но временами ориентирована частично. Одновременно с этим иногда продолжает застывать в однообразной позе, отвечает только на простые вопросы. Ответы носят альтернативный характер, на один и тот же вопрос дает диаметрально противоположные ответы. Иногда по нескольку раз повторяет последние слова вопроса. В течение дня неоднократно наблюдались эпизоды психомоторного возбуждения - внезапно порывается встать с постели, начинает громко кричать, звать мать. Затем успокаивается, недоуменно озирается по сторонам, на лице появляется выражение страха. В течение последующих 4 дней состояние больной не менялось.

На 12 день терапии состояние больной ухудшилось, начала застывать в однообразной позе, отмечались элементы восковой гибкости, температура повысилась до 38.5 С. В тот же день была переведена в психореанимационное отделение.

При поступлении: лицо сальное, гиперемированное, взгляд устремлен в одну точку. Неоднократно повторяет: - "Перемудрили... перемудрили". Контакту практически не доступна. При вопросе как громким, так и тихим голосом повторяет одну и ту же фразу. При попытке открыть рот сопротивляется, плотно сжимает зубы, при просьбе открыть пошире глаза - сжимает веки. Иногда выражен симптом воздушной подушки. Временами взгляд становится зачарованным, руками начинает совершать нецеленаправленные движения, затем замедленным движением сбрасывает с себя одеяло, приподнимается на локти, старается встать. Однако чуть приподнявшись с постели, как-бы передумывает и медленно опускается, закрывает глаза, глубоко вздыхает.

Зрачки равномерно расширены, реакция на свет сохранена, конвергенцию проверить не удалось. Сухожильные рефлексы равномерно повышены, брюшные - угнетены. Тонус мышц конечностей равномерно повышен. Отмечается стойкий красный дермаграфизм. Кожные покровы и видимые слизистые сухие, язык обложен коричневатым налетом. Пульс 110 в мин., АД - 160/110 мм рт. ст., в легких дыхание ослаблено.

В крови: эр. - 4300000, гем. - 13.0, Ц.П. - 0.9, тромб. - 310000, лейк. - 8600, свертываемость крови по Ли-Уайту - окончание 4.4 мин., палочк. - 2, сегмент - 65, лимф. - 25, мон. - 8, СОЭ - 25, бил. общий - 0.6,

прямой - 0, холестерин - 300 мг%, ост.азот - 45 мг%, моч. - 50 мг%, общий белок - 6.3 мг%, сахар крови - 80 мг%, тимол. проба - 3 ед., фибриноген - 377.4 мг%, сулемовая проба - 1.6. Гематокрит - 49, центральное венозное давление (Ц.В.Д.) ниже нуля. Моча мутного цвета, уд. вес - 1015. Обнаруживается плоский эпителий - 2 - 4, лейк. - 2 - 4 в п/з.

Больной вновь начата ЭСТ. Одновременно с этим проводилась инфузионно-регидратационная терапия.

Осмотрена окулистом - некоторое полнокровие вен глазного дна. Осмотрена также невропатологом - признаки текущего органического заболевания ЦНС не выявляются.

На 3 день стационирования (проведено 4 сеанса ЭСТ) температура остается субфебрильной, с трудом приоткрывает глаза, на несколько секунд фиксирует взгляд на беседующем с ней врачом. Темп речи замедлен. Считает, что находится в другой "необычной стране", затем заявляет,что находится в техникуме "учета и механизации". Полагает, что ее окружают преподаватели и она учит уроки. Врача - мужчину воспринимает как свою преподавательницу, заявляя при этом, что "совершенно не важно, что у женщины усы". Лечащего врача принимает за "учительницу Катю". Дезориентирована во времени, не может назвать даже времени года. Неуверенно сообщает, что слышит мужской голос "внутри", но затем отрицает это. Временами старается приподнятся на постели, однако эти попытки непоследовательные. В тот же день вечером заявляет, что она умирает "или уже умерла".

Несмотря на проводимую регидратационную терапию кожные покровы и видимые слизистые по-прежнему остаются сухими, язык обложен светлым налетом. В легких, в нижних отделах выслушиваются единичные влажные хрипы, АД - 160/90 - 130/70 мм рт.ст., пульс - 90 в мин.

В течение первых 10 дней было проведено 10 сеансов ЭСТ, вводились объемозамещающие растворы, средства, направленные на улучшение сердечно-сосудистой деятельности.

Психическое состояние больной практически менялось мало, на проведенной терапии имела место некоторая стабилизация состояния, преимущественно в соматоневрологической сфере.

В последующем, в связи с недостаточной эффективностью, ЭСТ была отменена. Назначен аминазин 100 мг в/в кап. в сутки. На фоне проводимой терапии, в течение первой недели, состояние оставалось без перемен. Временами больная правильно определяла, что находится в психиатрической больнице, а иногда считала, что пребывает в техникуме. По-прежнему оставалась дезориентированной во времени.

В одной из бесед сообщила, что ее и ее мать изнасиловали, через некоторое время кивком головы показала, что ее мать лежит на соседней койке. Иногда появляется выражение зачарованности, с удивлением озирается по сторонам, застывает в однообразной позе, шепотом, подряд несколько раз повторяет: " Я лечу, я лечу". На 12 день терапии аминазином моторное возбуждение стало менее выраженным, эпизоды, во время которых больная стремилась встать с постели и куда-то бежать возникали реже. Вместе с тем, она по-прежнему застывала в однообразной позе, лежит в постели с приподнятой над подушкой головой. Иногда, напряженно смотря на приборы, расположенные у постели, сообщает, что медсестры и нянечки с их помощью ее облучают, проводят какие-то эксперименты. Полагает, что ее готовят к каким-то испытаниям. Отмечает также, что всем телом ощущает воздействие луча. Последние слова произносит с интонацией упрека, на глаза наворачиваются слезы. По-прежнему дезориентированна во времени, быстро истощается.

На следующий день сообщила, что видела как врач проходит через замочную скважину. Однако, удивления по этому поводу не высказала. В то же время у больной на фоне проводимой терапии аминазином усилилось слюнотечение, появилась гиперемия переносицы в виде "бабочки". Появление указанных симптомов было расценено как повышенная реактивность организма на проводимую терапию психотропными средствами. В связи с вышеизложенным, больной в целях снижения реактивности, была проведена ЭГ. Операцию гемосорбции она перенесла хорошо. Отмечалось лишь снижение тромбоцитов до 180000 в течение суток. В последующем состояние стало постепенно улучшаться, появилась ориентировка в месте, частичная ориентировка во времени. Начала вставать с постели, самостоятельно умываться, расчесывать волосы. Однако отмечает, что один из врачей относится к ней плохо. Заключила это из того, что во время подготовки к ЭГ он дотрагивался до ее ног. В целом к беседе с врачом относится с некоторым безразличием. На вопросы отвечает тихим монотонным голосом, ответы носят альтернативный характер. На сложные вопросы не отвечает вовсе. Ответы на простые вопросы нередко лишены смысловой нагрузки или носят незавершенный характер, ввиде бредового предположения. Нередко в постели больная держит голову приподнятой над подушкой, заявляя, что так ей удобно. Иногда во время беседы возникает тремор правой руки и правой ноги. Неустойчива в позе Ромберга. При окончании выполнения пальценосовой пробы нарастает интенционный тремор.

В последующем продуктивная психопатологическая симптоматика постепенно редуцировалась, настроение выровнялось, была переведена в общепсихиатрическое отделение. Продолжала получать

аминазни до 150 мг внутрь в сутки. Затем был добавлен френолон до 15 мг в сутки. Поведение в отделении было адекватным. Появилась критика к перенесенному состоянию. Во время беседы с некоторым стеснением рассказывала о том, что прн поступлении в больницу окружающее казалось другим, необычным, чуждым. Внезапно возникло ощущенне, что она сходит с ума, не могла ничего запомнить. О чем говорили окружающие не понимала. Долгое время считала, что находится в техникуме, врачей н персонал восприннимала как своих знакомых преподавателей н однокурсников. Затем казалось, что она находится в "необычной, яркой стране", где над ней проводили эксперименты, проверяли. Иногда возникало чувтство, что она куда-то летит, через некоторое время ощущенне полета сменялось чувством падения в пропасть. После иаводящнх вопросов вспоминала, что всех окружающих делила "на своих и чужих". Считала, что "чужие" хотели с ней расправиться, требовали выдать "тайну". Необходимо отметить, что больиая помиила проведение обоих сеаисов гемосорбцин, считала, что оии проводились "своимн", чтобы спасти ее от "воздействия лучей". В последующем (иа 134 день пребывания в стациоиаре) была выпнсаиа иа поддерживающую терапию.

Осенью того же года появилась н усилилась тревога. Перестала выходить из дому, залеживалась в постели. Не следила за своим виешиим видом, застывала в одиообразиой позе. В связи с чем была стационирована в психиатрическую больиицу. При поступлеиии иаблюдалось психомоторное возбуждение, больная ие могла долго иаходиться в одиом положенин, то вскакивала со стула, то вновь садилась, выкрикивала отдельные слова, из которых можно было поиять, что она виновата перед своей матерью, высказывала суицидальиые мысли. При поступлеиии отмечалось повышение темпеатуры - 37.5 С, имела место тахикардия - 150 уд. в мин., АД - 140/90 мм рт.ст. Начала получать аминазии до 75 мг в сутки в/м. В течение последующих дией, больиая залеживалась в постели, на вопросы не реагировала. Взгляд был застывшим, появилась сальиость и гиперемия лица. Отмечалось недержаиие мочи и кала, в связи с чем переведена в отделение психореанимации.

При осмотре: подолгу лежит в постели в иеестествеином положеиии. Глаза широко раскрыты, устремлены в одиу точку. Временами иа лице появляется выражение страха, а иногда - удивления, начинает медлеиио переводить взгляд иа окружающих, однако ои как бы скользит по лицам и больная виовь погружается в свои мысли. Создается впечатление, что она "видит" обращающихся к ней людей. Через иекоторое время начала отвечать иа вопросы, узнала врача, который лечил ее ранее. Ориентирована в месте правильио, частично дезориентирована во времени. Через минуту на лице появляется вы-

ражение страха, внезапно замолкает, начинает натягивать на голову одеяло, сгибать и разгибать ноги в коленных суставах. При попытке снять с головы одеяло сопротивляется.

Неврологический статус: тонус мышц конечностей диффузно повышен, сухожильные рефлексы равномерно оживлены, брюшные - угнетены.

Соматический статус: лицо сальное, щеки гиперемированы, в области груди наблюдаются красно-синюшные стрии, безболезненные при пальпации. Видимые слизистые сухие, язык покрыт коричневатым налетом, частота дыхания (ЧД) - 24, пульс - 120, отмечается олигурия, АД - 130/100 мм рт. ст., темп. - 36.5 0С. К вечеру температура повысилась до 37.6 С. Больной назначен аминазин - 150 мг в/в кап. в сутки, начата инфузионно-регидратационная терапия.

В крови отмечается увеличение гематокрита до 48, лейк. - 10200, палочк. - 8, лимф. - 15, моноц. - 4, СОЭ - 35. ЦВД - 5 мм вд.ст. В моче появился белок - 0.033.

На 3 день пребывания в отделении психореанимации начата ГБО, (аминазин принимает в прежних дозах). В течение недели состояние больной практически остается без перемен, большую часть времени она лежит в постели, в неестественной позе на спине, устремив взгляд в одну точку. На окружающее не реагирует, временами выражение лица меняется, начинает раскачиваться всем телом или совершает нецеленаправленные стереотипные движения руками и ногами. С большим трудом удается привлечь внимание больной к окружающей действительности. Лишь изредка она выполняет простые инструкции - показывает язык, поднимает руку, но сразу же начинает сопротивляться осмотру, закрывает рот, смыкает веки.

Во время одной из бесед сообщила, что в настоящий момент "летит к черту на излечение", затем внезапно накрыла голову одеялом и перестала отвечать на вопросы. В крови: лейк. -15000, СОЭ - 35, палочк. - 12, лимф. - 8.

Несмотря на проводимую терапию, состояние больной ухудшилось: температура - 39.2 С, в связи с чем начата ЭСТ. В течение последующих 10 дней состояние оставалось тяжелым. Температура держалась на высоких цифрах - 39.0 -39.9 С., снижаясь по вечерам до 38.1 - 38.0 С. В последующем, в течение недели, состояние начало улучшаться, температура снизилась до субфебрильной, а затем до нормы. После чего к аминазину был добавлен стелазин (до 15 мг внутрь в сутки).

С момента поступления, в течение полутора месяцев, несмотря на терапию аминазином, состояние больной оставалось тяжелым. В последующем проводилась ЭСТ (12 сеансов), а с 3 дня поступления были начаты сеансы ГБО (10 сеансов). В дальнейшем общее состоя-

ние улучшилось, нормализовалась температура. Однако, психическое состояние оставалось без изменений. Начиная с 47 дня поступления больная вновь начала отвечать на вопросы. Затем, в связи с малой эффективностью проводимой терапии, ей была проведена ЭГ. В данном случае целью проведения сорбции было снижение резистентности к проводимой терапии. Саму операцию больная перенесла хорошо. Отмечалось лишь повышение температуры до 38.3 С. в течение первых суток. Между тем проведение гемосорбции не привело к значительному изменению состояния. Улучшение наступило лишь спустя месяц на терапии стелазином до 30 мг вначале в/в кап., а в последующем внутрь. Постепенно редуцировалась кататонические явления, больная перестала застывать в однообразных позах. Появилась ориентировка во времени, ее поведение начало определяться окружающей действительностью. Неохотно рассказывала об имевших ранее место психопатологических переживаниях. Вспоминала о них как об отдельных картинках, "где все переплелось и както смазалось". Мышление оставалось непоследовательным, с трудом вспоминала некоторые события из своей жизни. На 132 день поступления больная была переведена в общепсихиатрическое отеделение, где находилась еще месяц.

После выписки больная в течение месяца практически ничем не занималась, лишь изредка помогала матери по хозяйству. В дальнейшем ее состояние на поддерживающей терапии этаперазином и стелазином улучшилось. Стала более активной, возобновила учебу в техникуме, хорошо справлялась с заданиями, хотя и приходилось уделять им больше внимания. В беседе с врачом сообщила, что после выписки из больницы чувствует себя хорошо, стала более энергичной, отметила "улучшение" своего характера. Подчеркивала, что ранее была "излишне щепетильной", постоянно сомневалась в своих действиях, теперь ей легче принимать решения, свободнее себя чувствует в незнакомой компании, легче завязывает знакомства. К имеющим ранее место приступам отношение двоякое. С одной стороны, считает, что была больна, а с другой - что "это лишь переутомление и больше ничего". Мать больной отмечает, что наряду с "улучшением характера", стала более черствой, менее тонкой, несколько формальной.

В данном случае заболевание протекало приступообразно. Приступы, судя по клинической картине, были сходными, характеризовались помрачением сознания, обилием и разнообразием кататонических расстройств. Вначале приступа имело место психомоторное возбуждение с импульсивностью и речевой бессвязанностью. Кратковременное возбуждение сменялось ступором (субступором) с негативизмом и изменчи-

востью мышечного тонуса. Указанные состояния сопровождались растерянностью, обнаруживалась дезориентировка во времени и вместе. Имеющиеся на высоте приступа отрывочные высказывания, а также последующие воспоминания свидетельствуют об онейроидном помрачении сознания. Таким образом, как в первом, так и во втором случае можно говорить об остром онейроидно-кататоническом приступе.

При первом приступе обнаруживалось повышение АД (как систолического, так и диастолического), снижение ЦВД, увеличение гематокрита. Одновременно отмечалось повышение остаточного азота и мочевины, уменьешение уровня общего белка крови, а также увеличение СОЭ, лейкоцитоз, лимфопения, повышение температуры до субфебрильной, а затем и до фебрильной.

Имеющиеся изменения параклинических показателей отражают наличие существенных отклонений в системах саморегуляции организма, что и поставило нас перед необходимостью проведения массивной инфузионно-регидратационной терапии. Больной была начата ЭСТ (10 сеансов), которая не привела к обрыву психоза. Назначенный после отмены ЭСТ аминазин, вначале также не дал положительного результата, более того, появились неврологические проявления нейролептических осложнений. В последующем больной была проведена ЭГ, основной целью которой было снижение резистентности к проводимой терапии. Операцию гемосорбции больная перенесла хорошо (отмечалось лишь незначительное снижение количества тромбоцитов, в последующем признаки осложнений проводимой терапии даже при повышении доз не наблюдались).

При втором стационировании клиническая картина приступа по своему развитию была аналогична предыдущей. Схожими были также отклонения в параклинических исследованиях. Сразу после стационирования в психореанимационное отделение наряду с инфузионно-регидратациоиной терапией начата аминазинотерапия. С 3 дня стацирования проводились сеансы ГБО. Из-за малой эффективности проводимой терапии больной начата ЭСТ (сеансы ГБО и аминазин отменены). Состояние стало улучшаться через месяц после поступления (вслед за присоединением к проводимой терапии стелазина до 30 мг внутрь). Необходимо отметить, что при 2 ста-

ционировании повышение температуры наблюдалось только в течение первых 3 дней после перевода больной в отделение психореанимации. В дальнейшем температура не повышалась. Тем не менее, состояние больной оставалось тяжелым и требовало продолжения инфузионно-регидратационной терапии.

Связанные с заболеванием изменения личности выражались в эмоциональном обеднении и огрубении, без снижения работоспособности.

Вышеизложенное позволяет говорить о наличии у больной рекуррентной шизофрении, протекающей с онейроидно-кататоническими приступами. Имеющиеся отклонения указывают на серьезные нарушения в системах саморегуляции организма, требующих применения мощных детоксикационных средств (ГБО, ЭГ).

1.2.2. Клиника фебрильных приступов в рамках приступообразно-прогредиентной шизофрении

В рамках приступообразно-прогредиентной шизофрении фебрильные приступы возникают в возрасте от 41 до 50 лет и именно в этой возрастной группе приступы протекают наиболее тяжело. Последнее подтверждается и тем, что в 40% случаев фебрильные приступы в этом возрасте оканчиваются летальным исходом.

В преморбиде обследуемые больные отличаются стеснительностью, тревожностью, мнительностью, с трудом привыкают ко всему новому. В коллективе чувствуют себя неуверенно, круг их друзей ограничен, они избегают шумных и веселых компаний, предпочитают одиночество. Вместе с тем увлекаются художественной литературой, любят помечтать, пофантазировать. В части случаев обнаруживается также чрезмерная раздражительность, конфликтность, неуживчивость, обидчивость. В целом, в дошкольном возрасте это послушные, положительные, примерные дети, а в зрелом - серьезные, исполнительные, трудолюбивые сотрудники. И лишь в некоторых случаях в преморбиде больные отличаются жизнерадостностью, охотно сходятся со сверстниками, стремятся к лидерству.

Начало заболевания, как правило, характеризуется заострением преморбидных черт личности, что обычно усложняет

взаимоотношения в семье и коллективе, отмечаются, не всегда замечаемые самими больными, недлительные эпизоды пониженного настроения, объясняемые "объективными" причинами. Обычно в это же время снижается успеваемость и работоспособность, больные становятся малоинициативными, пассивными. Иногда начинают высказывать жалобы астенического круга. Имеющиеся расстройства обычно появляются постепенно и не носят характер четко очерченных приступов.

При данном типе течения шизофрении в 28% случаев фебрильный приступ бывает манифестным.

В других наблюдениях в части случаев психоз манифестирует депрессивно-бредовым синдромом, а при последующих приступах происходит углубление и усложнение психопатологических расстройств с нарастанием процессуальных изменений. Изредка приступ, который предшествует фебрильному приступу бывает онейроидно-кататоническим со ступором.

В некоторых случаях психоз манифестирует галлюцинаторно-бредовым синдромом, где в части наблюдений в последующем формируется синдром Кандинского-Клерамбо.

Нередки также случаи, когда первый приступ носит характер маниакально-бредового. В этих наблюдениях при последующих приступах развивается острый фантастический бред с инвертированным синдромом Кандинского-Клерамбо, а в приступах, которые предшествуют фебрильному приступу имеют место фрагментарные орейроидные переживания.

Фебрильные приступы при шубообразной, также как и при рекуррентной форме, начинаются с ухудшения общего самочувствия, нарушения сна и астенических расстройств. В части случаев в продромальном периоде появляются расстройства, имевшие место и при предыдущих приступах. Ухудшение состояния также наступает внезапно и начало приступа носит характер острого чувственного бреда. На этом этапе обнаруживается и другая психопатологическая симптоматика, преимущественно в виде синдрома психического автоматизма, зрительных и слуховых псевдогаллюцинаций, но они, как правило, носят рудиментарный характер и не занимают главенствующего положения в структуре приступа. Обычно указанные растройства присутствуют и при углублении психоза, когда приступ приобретает харак-

тер растерянно-патетического возбуждения и происходит формирование острого фантастического бреда.

При поступательном развитии приступа появляются эпизоды психомоторного возбуждения, которые постепенно удлинняются и углубляются и формируются в кататоническое возбуждение. Необходимо отметить, что при приступообразно-прогредиентном течении этап кататонического возбуждения более длителен и переход в ступор происходит медленее, чем при рекуррентной форме. Здесь также отмечается преобладание космической тематики, а переживания религиозного содержания появляются у меньшего количества больных.

В некоторых наблюдениях поступательное развитие приступа такое же, как и при рекуррентной шизофрении и ограничивается кататоническим регистром (кататоническое возбуждение, ступор). После окончания онейроидного помрачения сознания на первый план выступают растройства, имевшие место при предыдущих приступах. Иными словами в части из этих случаев после окончания периода помрачения сознания клиническая картина заболевания определяется синдромом Кандинского-Клерамбо с ведущими псевдогаллюцинаторными расстройствами и явлениями психического автоматизма. В других - после этапа помраченного сознания на первый план выступает галлюцинаторно-бредовой синдром с выраженным психомоторным возбуждением.

При последующем улучшении состояния во всех случаях на первый план выступает выраженное в той или иной степени, недержание аффекта с последующей вялостью, слабостью, астенией.

Отношение к перенесенным онейроидным переживаниям у большинства больных данной группы, обычно, менее критичное, чем при рекуррентной шизофрении. Хотя амнестические расстройства у них выражены примерно в том же объеме как и у больных рекуррентной шизофренией, о своих переживаниях они рассказывают менее охотно, непоследовательно.

Судя по высказываниям больных, онейроидные переживания при шубообразной шизофрении представляются менее яркими и более однообразными.

В части наблюдений при поступательном развитии психоза в группе с приступообразно-прогредиентным течением развивается аментивноподобное и гиперкинетическое возбуж-

дение. Одновременно с этим выявляются клинические и параклинические признаки отека и набухания головного мозга. В этих случаях при обратном развитии психоза на первый план выступает галлюцинаторно-бредовой синдром с психомоторным возбуждением, которое длится 1 - 2 дня. В последующем клиническая картина заболевания определяется психоорганическим синдромом, который на более поздних этапах заболевания сменяется расстройствами астенического круга. В этой группе улучшению психического состояния обычно предшествует уменьшение нарушений витальных функций организма - стабилизируется АД и другие показатели гемодинамики, уменьшается сальность лица, кожные покровы становятся эластичными, исчезает сухость видимых слизистых.

Тоны сердца становятся звучными, нормализуется перистальтика кишечника, значительно улучшается микроциркуляция, стабилизируется мочеотделение. При этом наиболее достоверными признаками улучшения состояния являются уменьшение высоких цифр остаточного азота и мочевины крови; исчезновение белка в моче, а также увеличение в крови количества лимфоцитов до нормы и уменьшение палочкоядерного сдвига.

В более тяжелых случаях фебрильный приступ с самого начала проявляется в психомоторном возбуждении, температура быстро достигает фебрильных цифр, а вегетативные расстройства более значительные и стойкие. Уже на этапе кататонического ступора обращает на себя внимание выраженная обезвоженность организма. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается стойкое повышение АД с последующей тенденцией к "нормализации". Пульс, который носит характер лабильной тахикардии, начинает перемежаться с тахиаритмией, т. е. "нормализация" давления не сопровождается нормализацией пульса и улучшением его свойств. В легких по всей поверхности выслушиваются разнокалиберные хрипы с ослаблением дыхания и укорочением перкуторного звука в нижних отделах. Одышка достигает 34 - 36 в мин. Отмечаются выраженные признаки нарушения микроциркуляции в виде быстрого появления пролежней не только на крестце, но и на ягодицах, пятках, локтевых сгибах. Уменьшается мочеотделение, выявляется задержка мочи. Перистальтика кишечника ослаблена.

Еще более значительные изменения определяются при параклинических исследованиях. В крови отмечается выраженный лейкоцитоз, повышается СОЭ, снижается количество лимфоцитов, имеет место палочкоядерный сдвиг, появляются юные, а иногда и плазматические клетки, увеличивается уровень остаточного азота и мочевины. ЦВД снижается до нуля, увеличивается гематокрит, укорачивается время свертывания крови, обнаруживается метаболический ацидоз и нарушения ВЭБ в виде гипернатриплазмии и гипокалиплазмии. Т.е. выявляются признаки нарушения гомеостаза. На ЭКГ регистрируется укорочение интервала P-Q, снижение интервала S-T ниже изолинии и расщепление зубца Т.

При последующем утяжелении состояния ступор уменьшается и появляется картина аментивноподобного возбуждения. Больные находятся в непрерывном возбуждении, которое ограничвается пределами постели. Речь становится бессвязанной, малоразборчивой. Необходимо отметить, что аментивноподобное возбуждение временами прерывается эпизодами моторной обездвиженности двух видов: вследствие ступора и вследствие общего истощения организма. Появление обездвижености последнего вида, как правило, указывает на дальнейшее ухудшение состояния больных.

При последующем ухудшении состояния вслед за кратковременным этапом аментивноподобного возбуждения наблюдается этап гиперкинетического возбуждения, во время которого крайне редко отмечаются эпизоды моторной обездвиженности, связанные со ступором. Однако эпизоды обездвиженности, связанные с общим истощением организма обнаруживаются чаще и становятся более продолжительными. Возникающие при гиперкинетическом возбуждении гиперкинезы проявляются разнообразными сокращениями различных групп мышц конечностей и относятся к разряду хореиформных. При данном виде возбуждения больные практически безмолвствуют или изредка произносят отдельные трудноразличимые слова.

Как при аментивном, так и гиперкинетическом возбуждении наблюдается дальнейшее ухудшение общего состояния больных.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается снижение АД (сист. 100 - 80, диаст. 60 - 50 мм рт. ст.), появ-

ляется склонность к падению АД. Тоны сердца приглушаются, пульс становится нитьевидным, на ЭКГ более отчетливо выражены изменения комплекса QRST. Нарастает дыхательная недостаточность. Нередко на рентгенограмме появляются признаки пневмонии. Имеет место олигурия, моча становится темной, концентрированной, в ней появляется белок, лейкоциты, измененные и неизмененные эритроциты, клетки почечного эпителия, гиалиновые цилиндры. В крови увеличивается уровень остаточного азота и мочевины, усугубляются нарушения в свертывающей и противосвертывающей системах крови. Выявляется метаболический или смешанный ацидоз, углубляются нарушения ВЭБ.

Необходимо отметить, что при аментивноподобном и гиперкинетическом возбуждении, как правило, обнаруживаются признаки начинающегося отека и набухания головного мозга, в виде угнетения сухожильных рефлексов, появления патологических стопных знаков - симптомы Кернига, Бабинского, на эхограмме обнаруживаются дополнительные эхокомплексы. Кроме того, больные перестают контролировать естественные отправления.

При приступообразно-прогредиентном течении на высоте фебрильного приступа иногда возникает псевдотуморозный синдром. Одновременно с указанными общемозговыми симптомами появляется очаговость в виде анизокории, сглаживания носогубных складок, девиации языка, неравномерности сухожильных рефлексов, начинает "парусить" щека. Необходимо отметить, что в этих случаях, в силу тяжести состояния больных, исследование синдромов раздражения мозговых оболочек - болевые симптомы, наличие общей гиперестезии - не представляется возможным. Разумеется, в указанных наблюдениях о наиболее вероятных причинах возникновения менингеальных и очаговых симптомов можно судить только после достаточно длительного динамического наблюдения и анализа спинномозговой жидкости (при отсутствии абсолютных проитивопоказаний к проведению спинномозговой пункции).

Вместе с тем необходимо отметить следующее: менингеальная и очаговая симптоматика при псевдотуморозном синдроме нарастает не столь быстро, как это бывает при острых мозговых катастрофах; появляющаяся симптоматика в значи-

тельной степени зависит от общей тяжести состояния и как бы является логическим продолжением ухудшения состояния. Менингеальная и, в особенности, очаговая симптоматика при псевдотуморозном синдроме, обычно, нестойкая. Кроме того обнаруживаются значительные трудности в локализации очага и сторонности; существенно и то, что инфузионная терапия, направленная на коррекцию ВЭБ и КОС, уменьшает проявления псевдотуморозного синдрома.

Таким образом, как видно из вышеизложенного, фебрильный приступ с момента появления кататонических расстройств представляет собой критическое состояние, во время которого обнаруживаются значительные нарушения в системах саморегуляции организма. Начиная с указанного этапа, фебрильный приступ представляет собой неустойчивое равновесие и если при нем не проводить целенаправленную комплексную терапию, появляется большая вероятность летального исхода. Наблюдающиеся при критических состояниях отклонения указывают на нарушения центрального кровообращения, о чем свидетельствует малый и частый пульс, повышение, а затем появление склонности к снижению как систолического, так и диастолического давления. Имеются также признаки уменьшения амплитуды АД и нарушения микроциркуляции в виде бледности, синюшности кожных покровов, появляются пролежни.

Вместе с тем снижение ЦВД, повышение гематокрита и среднего объема эритроцитов (СОЭР), в сочетании с сухостью кожных покровов и видимых слизистых, указывает на уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК).

Уменьшение ОЦК при критическом состоянии происходит за счет уменьшения объема циркулирующей плазмы (ОЦП), о чем свидетельствует как повышение гематокрита, СОЭР, так и отсутствие клинических и параклинических призиаков кровотечения или секвестрации крови.

Уменьшение ОЦК, главным образом за счет уменьшения ОЦП, указывает на общую обезвоженность организма, одной из причин которой при фебрильных приступах являются психомоторное возбуждение и ступор, протекающие с усилением потребления воды. Имеет также место усиление потоотделения и полиурия. Кроме того, перспирация, которая составляет за

сутки 15 мл на кг веса, при повышении температуры на один градус увеличивается на 13% (Г.Руут, 1978).

Необходимо учесть, что при критических состояниях у большинства больных отмечается подавление витальных чувств - жажды и голода. Это ведет к ограничению количества воды, поступающей в организм с жидкостями и твердой пищей, т. е. на III этапе заболевания резкое обезвоживание организма связано как с повышением потребления воды, так и с уменьшением ее поступления.

Уменьшенеие ОЦК при фебрильиом приступе приводит к снижению венозного притока к сердцу, снижению ЦВД и уменьшению ударного объема сердца. Кроме того, дефицит ОЦК вызывает активацию симпато-адреналовой системы, увеличение тонуса магистральных сосудов, сосудов скелетной мускулатуры, почек, кожи. Таким образом, происходит централизация кровообращения, которая выражается в увеличении общего периферического сопротивления и компенсаторном повышении АД.

Этот механизм, как известно, направлен на поддержание кровотока в сердце и мозге за счет ухудшения кровоснабжения печени, поджелудочной железы, кишечника, почек, скелетной мускулатуры, кожи. Резкое снижение органного и тканевого кровотока приводит к усилению имеющегося метаболического ацидоза, что находит свое отражение в смещении pH в кислую сторону, увеличении парциального давления двуокиси углерода и, следовательно, гипоксии тканей и органов.

Как известно, нарастание метаболического ацидоза организм главным образом компенсирует активацией буферных систем, что в конечном счете выражается в усилении выведения из организма с мочой ионов водорода и увеличении поглащения кислорода легкими. Именно это и приводит к компенсаторному увеличению частоты дыхания и иарастанию одышки. Уменьшение ОЦК объясняет также и уменьшение мочеотделения.

По данным А.М.Мухина и И.Е.Тареевой (1988), почечная фракция сердечного выброса составляет 20 - 25%. Но при централизации кровообращения происходит резкое уменьшение почечного кровотока. Несмотря на увеличение почечного давления, иаблюдается уменьепение клубочковой фильтрации. Существенно, что уменьшение почечного кровотока не

вызывает нарушения концентрационной способности почек. Более того, очевидно, происходит усиление реабсорбции воды, так как в значительном количестве случаев имеет место увеличение удельного веса мочи.

Таким образом, наблюдающаяся при критическом состоянии острая почечная недостаточность обусловлена преренальными факторами и не связана с нарушением концентрационной и выделительной функций почек. Об этом свидетельствует также отсутствие нарастания уровня креатинина крови. Истинная почечная недостаточность при фебрильных приступах встречается крайне редко. О ней следует говорить только при нарастании креатинина крови и появлении зернистых цилиндров в моче.

Как было указанно ранее при фебрильных приступах наблюдается увеличение вязкости и укорочение времени свертывания крови, указывающих на нарушение ее реологических свойств. Последнее, как известно, обусловленно не только уменьшением перфузии тканей (вследствие уменьшения ОЦК), но и значительным уменьшением ОЦП. Иными словами выраженность нарушений реологических свойств крови в конечном счете зависит от степени обезвоженности организма. Следует подчеркнуть, что имеющееся нарастание уровня остаточного азота и мочевины, без нарастания уровня креатинина крови отражает иные метаболические нарушения вне почечного характера, о которых речь пойдет несколько ниже. Таким образом, рассматривая организм как замкнутую саморегулирующуюся систему, фебрильные приступы следует относить к состояниям, протекающим преимущественно с метаболической гипоксией.

Необходимо отметить, что метаболическая гипоксия является обязательным компонентом не только заболеваний внешнего дыхания и системы кровообращения, но и ЦНС. Поэтому такие жизненно важные органы, как мозг и миокард, чрезвычайно чувствительны к нарушениям доставки кислорода. Разумеется, когда речь идет о гипоксии, имеется в виду широкое понимание этого термина, подразумевающее совокупное воздействие различных факторов, приводящих к нарушению обмена веществ и, следовательно, гомеостаза.

Необходимо отметить, что признаки отека и набухания головного мозга, которые появляются при аментивноподоб-

ном и гиперкинетическом возбуждении являются реакцией мозга на нарушения метаболизма.

Дальнейшее течение фебрильных приступов при аментивноподобном и гиперкинетическом возбуждении во многом зависит от состояния нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем ("трех ворот смерти" - В.А.Неговский, 1986) и степени выраженности нарушений в свертывающей и противосвертывающей системах крови.

Несмотря на наличие при аментивноподобном и гиперкинетическом возбуждении разнообразных соматоневрологических нарушений с общесоматической точки зрения можно выделить 2 варианта дальнейшего течения фебрильных приступов.

При первом варианте клиническая картина усугубляется за счет присоединения дыхательной недостаточности. Как известно, при фебрильных приступах токсико-аллергический компонент достаточно выражен. Со стороны дыхательной системы это проявляется в том, что в легких выслушиваются разнокалиберные хрипы, которые на фоне ослабленного дыхания нередко ошибочно расцениваются как пневмония, хотя последняя в этих случаях не находит рентгенологического подтверждения. Имеющаяся аускультативная картина указывает на наличие спазма мелких бронхов и бронхиол и, следовательно, на ухудшение вентиляции легких. В части случаев, несмотря на проводимую терапию, происходит развитие застойной пневмонии. По сути дела, тяжесть состояния в этих случаях усугубляется за счет присоединения дыхательного ацидоза, или по классификации С.Н.Ефуни к метаболической гипоксии присоединяется гиподиффузная респираторная артериально-гипоксическая гипоксия. Последняя утяжеляет клиническую картину заболевания - нарастают признаки отека и набухания головного мозга, усугубляются нарушения макро- и микроциркуляции, свертывающей и противосвертывающей систем крови, которые в свою очередь углубляют дыхаельную недостаточность по замкнутому кругу.

При летальных случаях в этой группе, помимо отека и набухания головного мозга, дистрофии миокарда, атрофии коры надпочечников и пролежней обычно имеет место пневмония, которая, как правило, и является непосредственной причиной смерти.

При втором варианте течения фебрильного приступа утяжеление клинической картины заболевания происходит без выраженного нарастания дыхательной недостаточности. В этих случаях главной причиной ухудшения состояния является углубление метаболического ацидоза и, как следствие последнего, - нарастание отека и набухания головного мозга с последующим вклинением продолгватого мозга.

При летальных случаях в этой группе непосредственной причиной смерти является отек и набухание головного мозга.

Приводим соответствующую историю болезни.

К.Н.В. (44 года). Отец больной по характеру молчаливый, угрюмый. Мать - раздражительная, конфликтная, подозрительная. В течение последних двух лет высказывала идеи преследования. За две недели до поступления больной в стациоиар ее мать покончила жизнь самоубийством.

Младшая сестра больной умерла в 28 лет, в психиатрической больнице, куда поступила в связи с внезапным нарушением поведения - не спала несколько ночей, была возбужденной, проявляла агрессию к окружающим. Перед поступлением в стационар повысилась температута до 37.5 С.Несмотря на то, что терапия была начата в первый же день поступления, состояние прогрессивно ухудшалось, возбуждение не уменьшалось, повысилась температура до 39.5 С. Через неделю после поступления в стационар сестра больной умерла.

Сама больная родилась в срок от первой беременности, в дошкольном возрасте воспитывалсь дома, по характеру была раздражительной, конфликтной, упрямой, обидчивой, злопамятной. В школу пошла во время, учеба давалась с трудом. Окончила 8 классов и поступила в техникум, училась удовлетворительно. В 18 лет после инцидента с одним из сокурсников усилилась раздражительность, начала конфликтовать с малознакомыми людьми. Нарушился сон, ухудшился аппетит. Утверждала,что окружающие относятся к ней недружелюбно, сговариваются между собой, хотят с ней расправиться. В связи с указанными расстройствами была стационирована в психиатрическую больницу. При поступлении состояние определялось острым бредовым синдромом с бредом преследования и физического уничтожения. В последующем утверждала, что на нее "непонятным образом" воздействуют сокурсники. Жаловалась на то, что временами появляется ощущение обрыва мыслей. Иногда чувствовала, что они перескакивают, пересекаются одна с другой. Через три месяца после поступления в стационар начала утверждать, что некоторые больные усилием воли стараются влиять на ее поведение. Временами залеживалась в постели, жаловалась на плохое настроение,

вялость, тоску. В последующем состояние больной несколько улучшилось. В соматоневрологическом статусе за время пребывания в больнице никакой патологии обнаружено не было. Клинические анализы крови и мочи в норме.

В общей сложности больная в стационаре находилась около года. После выписки в течение первого месяца залеживалась в постели, с трудом себя обслуживала. Однако в дальнейшем состояние улучшилось, вновь начала посещать занятия в техникуме. Через год успешно выдержала выпускные экзамены. После окончания техникума год работала инженером, а еще через год состояние вновь ухудшилось, нарушился сон, снизился аппетит. Фон настроения был повышен. Была возбуждена, родственникам и знакомым заявляла, что она является героем войны, утверждала, что от ее духовного состояния и физического здоровья зависят многие происходящие в стране события. В связи с неправильным поведением вновь была стационирована в психиатрическую больницу (18 лет).

При поступлении состояние было расценено как острый фантастический бред с идеями величия и особого значения. На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось, настроение выровнялось, появилась частичная критика. На первый план начали выступать черты процессуального дефекта в эмоционально-волевой сфере. Больная с большим трудом вовлекалась в трудовые процессы, планы не соответствовали ее возможностям, суждения оставались поверхностными, непоследовательными. Через 4 месяца была переведена на II группу инвалидности и выписана под наблюдение участкового психиатра.

Амбулаторно принимала до 75 мг аминазина и 6 мг циклодола в сутки. Состояние больной оставалось относительно стабильным. Дома помогала матери вести хозяйство. В течение последних 3 лет состояние больной начало ухудшаться. Причиной послужила манифестация психоза у матери больной, с которой она жила. Мать последние 3 года постоянно твердила дочери о том, что ее преследуют. Наша больная проводила матери "психотерапию", убеждала ее в отсутствии всяких преследователей, что отнимало у нее очень много сил.

За две недели до настоящего стационирования мать больной покончила жизнь самоубийством. Тяжело переживала смерть матери. В течение нескольких дней не спала ночами. В день похорон матери начала "заговариваться". Временами заявляла, что мать страдала бредом преследования, а временами заверяла окружающих, что мать действительно преследовали неизвестные лица. Начала обвинять родную сестру в том, что та стала плохо к ней относиться, хочет с ней "разделаться". На 2 день после похорон матери (за день до ста-

ционирования) у нее изменилось настроение, стала возбудимой, постоянно стремилась общаться с малознакомыми и вовсе незнакомыми людьми. Внезапно начала говорить, что она Вася (имя отца), заявляла, что хочет жениться на Тане (имя сестры). Уверяла, что собирается выйти замуж за одного из бывших руководителей нашего государства. Постоянно звонила своим родственникам, принималась за несколько дел сразу, затем все бросала, так как "обнаруживала более важное и необходимое дело". Перестала вспоминать о матери, строила нереальные планы. По настоянию родственников была стационирована в психиатрическую больницу (44 года).

При осмотре: лежит на спине, взгляд устремлен в одну точку, на лице выражение блаженства, на вопросы не отвечает, на громкую речь не реагирует. Временами начинает нецеленаправленно двигать руками и ногами, сбрасывает одеяло, подтягивает к подбородку рубашку. Мимика застывшая, громко монотонно беспрерывно кричит " Я лечу...спасай родню...меня нет на свете... я спала...я умерла.. идите ко мне...я-Вера...я-Маруська лежу в Берлине". При просьбе назвать себя громко заявляет "Я жена С... и больше никто, Рита спасай Олю, Вася-я". Временами имеют место эхолалии.

Неврологический статус: тонус мышц конечностей повышен, согнуть их удается с большим трудом, руки сжаты в кулаки, активно сопротивляется осмотру. Сухожильные рефлексы повышены, брюшные - не вызываются.

Соматический статус: повышенного питания, лицо сальное, гиперемированное, кожные покровы бледные, на предплечьях и плечах многочисленные различной давности синехии размером 3х3 см. В области крестца кровоизлияние вишнево-лилового цвета размером 15х10 см, язык обложен белесоватым налетом. В легких дыхание ослабленное. Тоны сердца приглушены, пульс - 72, АД - 180/110 мм рт.ст. Живот вздут, пальпация безболезненная. Печень и селезенку пальпировать не удается. Температура - 37.1 С. Начата терапия галоперидолом 5 мг х 2 в/м, циклодол 6 мг.

В течение первых дней состояние больной практически без перемен. С постели не встает, на лице выражение блаженства, глаза открыты, взгляд устремлен в одну точку. Речь непоследовательная, повторяет одну и ту же фразу или последнее слово вопроса. Иногда удается привлечь ее внимание к происходящим вокруг событиям. Начинает фиксировать взгляд на беседующем с ней враче. Правильно называет свое имя, знает, что находится в психиатрической больнице, сообщает, что давно является инвалидом II группы. Затем внезапно замолкает и от нее не удается получить сколь-нибудь вразумительного ответа.

На 5 день стационирования у больной повысилась температура до 38° С. Диагностирована левосторонняя пневмония и левожелудочковая недостаточность, отмечено также ожирение 3 степени.

7 день стационирования: состояние больной тяжелое, движения замедлены, на вопросы не отвечает. Временами при неоднократном повторении вопроса начинает бессвязанно шептать. Иногда по нескольку раз подряд повторяет слова, произносимые персоналом. В соматическом статусе отмечается дальнейшее ухудшение состояния - температура нарастает до 39° С, одышка достигает 40° в мин., в легких дыхание ослабленное. На глазном дне отмечено полнокровие вен и сужение артерий. В спинномозговой жидкости имело место незначительное увеличение количества белка. На 8 день стационирования больная была переведена в психореанимационное отделение.

В день перевода: больная лежит в постели с полузакрытыми глазами. Временами взором следит за окружающими. На вопросы не отвечает, изредка, после неоднократных повторений, с большим трудом выполняет простые инструкции - по просьбе врача сжать руку в кулак, совершает чуть заметное движение пальцами, при просьбе высунуть язык, с большим трудом подводит его к зубному ряду. Иногда больная отвечает на вопросы, которые обращены к другим. Иногда взгляд становится отрешенным, привлечь ее внимание не удается.

Кожные покровы сухие, лицо сальное, гиперемированное, в легких дыхание ослабленное, справа в области лопатки отмечается участок крепитации, одышка временами достигает 50 в мин. Тоны сердца глухие, тахикардия достигает 128 уд. в мин., ритм правильный, АД - 110/90 мм рт. ст. Моча выводится катетером. ЦВД - 20 мм вд. ст. Гематокрит - 51. В крови обращают на себя внимание повышенное СОЭ, появление юных клеток, лейкоцитоз, лимфопения, палочкоядерный сдвиг, повышение уровней остаточного азота и мочевины крови, уменьшение общего белка крови, преимущественно за счет снижения альбуминовой фракции.

Одновременно с этим креатинин крови остается в норме. В моче обнаруживается белок, единичные лейкоциты, измененные и неизмененные эритроциты, гиалиновые цилиндры.

При переводе в отделение психореанимации галоперидол был отменен, назначен аминазин 75 мг всутки в/в капельно. Начата инфузионная регидратационная терапия.

Несмотря на проводимую терапию состояние больной прогрессивно ухудшалось. Продолжала нарастать температура до 39.3° С. Начато физическое охлаждение - лед на голову, сифонные клизмы ледяной водой, в/в капельно вводились димедрол, дроперидол, ГОМК, начато промывание желудка холодной водой. К вечеру температура

снизилась до 37.3° С. В тот же день осмотрена гинекологом - патологии не выявлено. Больной продолжалась массивная инфузионная терапия, получала аминазин до 100 мг в/в в сутки, вводились препараты, направленные на выравнивание гомеостаза. Однако, несмотря на проводимую терапию прогрессивно начали нарастать признаки отека и набухания головного мозга. В последующем развилась кома и на 13 день стационирования больная умерла.

Патологоанатомический диагноз: шизофрения, фебрильный приступ (по клиническим данным). Умеренно выраженная наружная и внутренняя гидроцефалия. Резкий отек и набухание головного мозга с вклинением мозжечка в большое затылочное отверстие. Множественные сливающиеся пятнистые и точечные кровоизлияния в мягких мозговых оболочках. Резкое венозное полнокровие оболочек и вещества головного мозга. Очаговый тромбоз сосудов мягких мозговых оболочек с преимущественным поражением сосудов левого полушария. Шоковое легкое. Тромбоз ветвей легочной артерии. Дилатация полостей сердца. Отек легких. Нарушение липидного обмена. Жировая дистрофия печени, почек, сердца. Дизлектаз нижних долей легких. Состояние после катетеризации подключичных вен справа.

Клинико-анатомический эпикриз: у больной с нарушением липидного обмена, страдавшей шизофренией, развился фебрильный приступ, на высоте которого наступила смерть от нарастающего отека и набухания головного мозга с последующим вклинением миндалин в затылочное отверстие и сдавлением головного мозга. Наличие тромбоза мелких сосудов мозга и легочной артерии можно объяснить изменением фибринолитического состояния крови (ДВС) при нарушенном КОС и ВЭБ крови, обусловленных высокий гипертермией.

В представленном случае заболевание протекало приступообразно-прогредиентно. У больной с наследственной отягощенностью психоз манифестировал в возрасте 18 лет депрессивно-бредовым синдромом, с бредом преследования и физического уничтожения, с последующим присоединением явлений психического автоматизма. Через год у больной наблюдался 2 приступ, характеризующийся развитием острого парафренного бреда с идеями величия и особого значения. Приступ длился более полугода. После редукции психопатологических переживаний на первый план начали выступать черты процессуального дефекта в эмоционально-волевой сфере.

Последний приступ развился в возрасте 44 лет после совершения матерью больной суицида. Приступ начался с развития острого психомоторного возбуждения с парафренным бредом. В дальнейшем состояние больной стремительно ухудшается, развивается онейроидное помрачение сознания с кататоническим ступором, нарастает температура до фебрильных цифр, повышается, а затем "нормализуется" АД, дыхание в легких становится ослабленным, одышка достигает 50-и в мин., отмечается тахикардия.

Снижается ЦВД, повышается гематокрит и СОЭ. В крови обнаруживается лейкоцитоз, лимфопения. Повышаются уровень остаточного азота и мочевины, уменьшается общий белок крови. В моче появляются белок, лейкоциты, измененные и неизмененные эритроциты.

Несмотря на проводимую терапию прогрессивно углубилась метаболическая гипоксия, вследствие чего развился отек головного мозга, приведший к летальному исходу.

ТЯЖЕЛЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОВОДИМОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЕЙ

2.1. История вопроса и современное состояние проблемы.

Клинический опыт показывает, что психотропные средства не проявляют строгой избирательности взаимодействия с определенными биологическими структурами организма. Так, например, некоторые производные фенотиазинов вступают во взаимодействие как с адренорецепторами, так и холинорецепторами. А ингибиторы МАО, помимо основного эффекта, блокируют также и освобождение норадреналина из адренергических структур, что обусловливает их гипотензивный эффект.

С терапевтических позиций некоторые эффекты психотропных средств рассматриваются как положительные, а другие - как нежелательные. Указанные эффекты психотропных средств, не соответствующие их целевым назначениям, носят название побочных действий и осложнений.

Сообщения о побочных действиях и осложнениях, связанных с применением психотропных средств, появились практически одновременно с внедрением в повседневную практику резерпина, аминазина и галоперидола. Причем в первых сообщениях речь шла о профессиональных экзематиформных аллергических дерматитах, возникающих у обслуживающего персонала психиатрических стационаров (Cl.Huriez и соавт., 1953; S.Pellerat и др., Rivese Murat, 1953; Zavarini, 1955).

В отечественной литературе профессиональные дерматиты были описаны Л.П.Демидовой (1956). Автор, изучив 25 случаев возникновения дерматитов у сотрудников психиатрического отделения, пришла к выводу, что указанная патология наиболее часто возникает в весенний период и исчезает как

только прекращается непосредственный контакт с психотропным средством.

Р.А.Лашина (1957) указывала, что аминазин может вызвать профессиональное заболевание по типу аллергических дерматитов, а в условиях "массового воздействия" могут иметь место явления кумуляции, сопровождающиеся адинамией, потливостью, астенией, а иногда ортостатическим коллапсом.

А.В.Дементьева (1959) отмечает, что во время использования в течение 7 месяцев в стационаре аминазина у 7% медицинских сестер возник отек Квинке, отек лица с резко выраженной экземой верхних конечностей. В 6 случаях в целях десенсибилизации автор применяла малые дозы аминазина (25 мг), что привело к улучшению состояния.

В 1953 году Labcyardt опубликовал работу, в которой указывал на возможность возникновения гепатита при применении аминазина. В последующем появление гепатитов было отмечено и при использовании трифтазина, этаперазина, метаразина, тиоридазина (S.Caroli, 957; W.Nasser, 1958; S.L.Block, 1962; М.Я.Неплох, 1958).

H.E.Lehman и C.E.Haurban (1954) у 3 больных, которые ранее страдали судорожными припадками, на фоне приема аминазина наблюдали развитие Grand mal. Schlieter (1956) сообщил о возникновении при применении больших доз аминазина (до 400 мг) различных судорог - от малых до генерализованных, с тоническими и клоническими фазами и "признаками автономной активности". Н.А.Зак (1957) при применении аминазина в средних дозах у 877 больных в 7 случаях наблюдал судорожные припадки. Причем он отмечал, что связанные с психофармакотерапией припадки бывают длительными и могут спонтанно повторяться. Как Schlichter, так и Н.А.Зак причиной возникновения припадков считали гипоксию мозга. Такого же мнения о причинах припадков придерживался W.Y.Eike (1954).

Steack (1954), а впоследующем Kulenkampff и Tarnow (1956) описали преходящие экстрапирамидные расстройства, возникающие при применении резерпина и аминазина, которые И.Я.Гуровичем (1973) были отнесены к пароксизмальному экстрапирамидному синдрому.

Freian (1955) при применении психотропных средств отметил появление акатизии, относимой в последствии многими авторами к экстрапирамидным расстройствам (Arnold и Hoff 1961; Ayd, 1965). В том же году появились сообщения (Hiob и Hippius) о возникновении при терапии патакалом психофармакологического делирия.

В последующем большинство авторов указывало на появление психофармакологического делирия при применении нейролептиков и их сочетаний с антидепрессантами (Kunz, 1959; Kristiansen, 1959; Lai, 1961; Т.Н. Морозова, 1961; Г.В.Столяров, 1964;).

Brussolle и Dubor (1956) при психофармакотерапии отметили появление расстройств кататонического регистра. Через год ими был описан синдром возбуждения моторной сферы, который напоминал расстройства, возникающие при эпидемическом энцефалите. Исходя из того, что нейролептики могут вызывать психомоторное возбуждение, авторы обосновали их применение при ступоре.

J.F.Mullins и соавт. (1956), F.S.Ayd (1956) и другие при психофармакотерапии описали появление буллезных дерматитов. В наблюдениях, приводимых А.Б.Смулевичем (1956), дерматиты возникали в 9% случаев. Они чаще появлялись у женщин в зимний и весенний периоды. Из приведенных случаев 4 окончились летальным исходом. Во всех 4 наблюдениях перед началом психофармакотерапии отмечалось кататоническое возбуждение, перемежающееся с кататоническим ступором. У этих же больных наблюдался длительный отказ от пищи. Дозы применяемого аминазиана составили 100-300 мг. Автор отмечает повышение температуры до 40 - 40.5 С в интервале от 1 до 10 дня терапии аминазином. А.Б.Смулевич в возникновении буллезных дерматитов большое значение придает общему истощению организма вследствие длительного психомоторного возбуждения.

R.L.Mc Curdy и F.S.Kane (1956) описали транзиторный мозговой синдром со спутанностью у пожилой женщины как обратимую реакцию на комбинированное лечение паргилином и имипрамином. Причиной возникновения данного расстройства авторы считают сочетание побочных эффектов указанных препаратов. В последующем при применении аминазина описывалось возникновение галактореи, а также появ-

ление на начальных этапах нейролептикотерапии преходящего лейкоцитоза со сдвигом формулы крови влево.

В 1957 году F.Smith и B.Merdok опубликовали статью о случае летального исхода при применении препарата фенотиазинового ряда в дозе до 2000 мг. Причиной смерти в приведенном наблюдении послужила асфиксия вследствие ослабления кашлевого рефлекса и недостаточности защитной роли воздухопроводящих путей. О летальном исходе при проводимой терапии хлорпромазином у больного 53 лет сообщил также M. N.Sheard (1958). Причиной в этом случае послужил "смертельный отек легких" - результат нарушения функции вазомоторов капилляров.

G.A.Arbenson (1958) указывал на отрицательные последствия применения больших доз транквилизаторов у пожилых людей. Он отмечал, что, возникающая при применении фенотиазинов гипотензия, в результате церебрального тромбоза может привести к смерти или тяжелому слабоумию.

Hollister (1958), Narangjo (1962), Caffey (1962) в своих исследованиях показали, что, наряду с другими изменениями, нейролептики приводят к увеличению веса тела. По данным указанных авторов, ожирение является следствием прямого воздействия нейролептиков на лимбическую систему и гипоталамус.

Одновременно с побочными действиями и осложнениями, возникающими при терапевтических дозах, исследовались и случаи острого отравления психотропными средствами. A.Samuels (1957), I.Lazar (1958), Ю.В.Анщелевич и С.В.Шен (1962) отмечали, что при отравлении хлорпромазином и тофранилом прогноз, как правило, благоприятный. Наиболее эффективными методами лечения при указанных отравлениях исследователи считали промывание желудка и симптоматическую терапию. Anglade и соавт. полагают, что прогноз благоприятный при приеме не более 150 мг имипрамина. Вместе с тем Th.Rabinovicz и G.P.Foroglon (1963), Anglade и соавт. (1963) описывают случаи летального исхода при отравлении имипрамином.

А.Б.Смулевич (1961), Broussolle и Roiser (1959), Sankowsky (1964) описывали остро возникающие обратимые экстрапирамидные расстройства, которые, как правило, появлялись в течение первых 2 недель терапии малыми и средними дозами

психотропных средств. В тот же период были опубликованы сообщения о возникновении при психофармакотерапии хореиформных гиперкинезов (Chatuguon, 1961), торсионного спазма (Drukman,1962), оральных гиперкинезов (Rosin и Exton-Smith,1965).

В последующем десятилетии изучение побочных действий и осложнений, связанных с психофармакотерапией проводилось по нескольким направлениям.

Часть авторов продолжала исследовать преимущественно неврологические побочные действия и осложнения. A.Wasik (1964) при применении препарата спирина описал два случая осложнений в виде затруднения глотания, стойко державшегося в течение 7 недель после отмены препарата.

A.Faurbye и соавт. (1964) на основании исследования 417 больных с дискинетическими расстройствами выделили следующие варианты дискинетических расстройств, связанных с психофармакотерапией:

1. Острую дистонию в виде спастических сокращений мышц и окулогирных кризов, возникающих на 2 - 3 день от начала терапии (преимущественно при применении препаратов пиперазиноаого ряда).

2. Синдром ригидности с повышением мышечного тонуса, который может возникнуть на любом этапе терапии (эти явления исчезают при применении нейролептиков).

3. Затяжная дискинезия, проявляющаяся различного рода гиперкинезами, акатизией, тасикинезией.

Авторы также указывают на то, что частота возникновения дискинезий при нейролептикотерапии в 2 раза больше у больных, ранее леченых ЭСТ.

A.Wasik и K.Guzowski (1966) описали случаи возникновения приступообразных гиперкинезов в виде сокращения мышц, принимающих участие в акте еды, глазодвигательных мышц и мышц мочевого пузыря.

Wasik и соавт. (1965) исследовали также динамику изменения почерка больных, получающих нейролептики. Авторы указывают, что почерк пациентов по мере нарастания нейролептических расстройств постепенно начинает походить на почерк больных паркинсонизмом. Wasik и соавт. подчеркивают, что изменение почерка наступает намного раньше, чем

появляются другие клинические признаки побочных действий и осложнений.

N.M.Dilworth и соавт. (1963), И.М.Команов (1963) опубликовали материалы о 2 случаях летальных исходов при отравлении аминазином. Они подчеркивали, что аминазин вызывает резкое угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров и может служить причиной нарушения дыхания. О действии нейролептиков непосредственно на сосудистый центр и на сосудистую стенку сообщали также K.Sankovski (1964), B.Gerle (1964).

K.Sankowski пришел к выводу, что гистопатологическая картина при летальных исходах в результате осложнений в связи с проводимой психофармакотерапией соответствует псевдоэнцефалиту, описанному Шпильмайером при процессах параинфекционной токсической природы.

Делей и Деникер (1960) впервые описали злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). Основным проявлением ЗНС считается тремор, акинезия, дистония или дискинезия. Авторы высказали предположение, что отмечаемые расстройства связаны с нарушением функций гипоталамических и базальных ганглиев.

Вопросам гистохимии ЦНС при действии психотропных средств посвящены работы З.А.Зурабашвили (1964), И.С. Якобсона (1964), Г.Н.Кривицкой (1965), которые указывают, что патоархитектонические сдвиги при применении аминазина наблюдаются преимущественно в подкорковых образованиях (неспецифическая часть ретикулярной формации), а при введении тофранила - преимущественно в коре больших полушарий.

Исследования З.П.Яксон (1963), K.S.Walden (1968) были посвящены дальнейшему изучению воздействия нейролептиков на функцию печени и дифференциальной диагностике токсических гепатитов и болезни Боткина.

R.Fann и соавт. (1962) описали развитие агранулоцитоза, связанного с применением аминазина. Особенно интересен случай, когда на фоне терапии хлорпромазином (400 мг) у больного внезапно возросла температура до 40.С, после чего на 5 день наступила смерть. Авторы подчеркивают, что здесь отсутствовали какие-либо экстрапирамидные расстройства.

Начиная с 60-х годов в литературе участились публикации о летальных исходах, связанных с проводимой психофармакотерапией. R.T.Cyilders (1962) сообщил о 4 случаях смерти связанных с применением хлорпромазина, причем в одном из них ухудшение состояния сопровождалось резким подъемом температуры, за которым последовала кома. M.N.Sofuson и S.V.Boucher (1964) сообщили о летальном исходе при приеме тофранила. В представленном случае прием тофранила вызывал задержку мочи, что по мнению авторов послужило причиной развившейся в дальнейшем бактериемии и последующего летального исхода.

A.Plachta (1965) в своей работе приводит 7 случаев летального исхода, связанных с асфиксией вследствие заноса содержимого желудка в верхние дыхательные пути. Автор подчеркивает, что при терапии нейролептиками происходит угнетение функциональной способности кардии.

Некоторые авторы свои исследования посвятили осложнениям, проявляющимся в воздействии психотропных препаратов на сосудистую систему.

J.C.Villers (1966) рассматривает случаи возникновения внутричерепных кровоизлияний у 16 больных. Во всех них осложнения появились при применении амфетамина и эфедрина на фоне применения ингибиторов МАО.

T.C.Miller (1967) описал редкий случай осложнения в виде гематурии в результате "патологического состояния мочевого пузыря" при комбинированном лечении хлорпромазином, трифлюперазином и амитриптилином.

J.M.Devis и соавт. (1968), A.Velin и K.Gralick (1968), P.Cancro и R.Wilder (1970) при изучении случаев с летальным исходом, связанных с применением психотропных средств полагали, что причиной смерти в описанных наблюдениях является подавление сосудистого центра и снижение сосудистого тонуса, вследствие чего развивается коматозное состояние и наступает смерть.

При психофармакотерапии, помимо изучения соматических и неврологических осложнений, предпринимались также исследования, направленные на выясиение состояния систем саморегуляции организма.

P.Borenstein и соавт. (1962) сообщили, что серпазил снижает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

A.M.Simpson и T.B.Cooper (1962) обнаружили, что при применении трифлуперазина, одновременно с появлением экстрапирамидных расстройств, в спиномозговой жидкости отмечается увеличение белка.

J.W.Sletten и S.Cershon (1962), выявили, что во время аминазинотерапии имеют место такие же нарушения ВЭБ, которые наблюдаются при адренокортикальной гиперактивности или повышенной продукции антидиуретического гормона. Ряд авторов изучал изменения вегетативных проявлений при шизофрении на фоне нейролептикотерапии. Исследовались также эндокринные нарушения, обусловленные проводимой психофармакотерапией (E.A.Lutz и M.D.Rovov, 1964; Е.С.Арутюнов, 1965; и др.).

В 60-х годах усилился интерес к изучению психических осложнений, которые возникали при психотропной терапии. E.Clowereuska и K.Janovski (1964) описывали случаи появления токсического энцефалита при лечении хлорпромазином. A.M.Shimkunas и соавт. (1966) опубликовали данные о влиянии фенотиазиновых препаратов на способность абстрагирования у больных шизофренией. И.Я.Гурович при изучении 566 больных, получающих нейролептическую терапию обнаружил, что в 88 случаях возникали транзиторные обострения.

Однако большинство работ данного направления посвящено изучению синдрома помрачения сознания в виде делирия. S.Laskowska и соавт. (1963) при исследовании 436 больных, получающих хлорпромазин, обнаружили, что в 15 наблюдениях возникали аментивные состояния, а в 2 случаях имел место делирий, сопровождающийся повышением мышечного тонуса, тремором, затруднением глотания и артикуляции. Необходимо отметить, что в 13 случаях при отсутствии видимых причин инфекционного заболевания наблюдались фебрильные состояния. В указанных наблюдениях у 5 больных одновременно с повышением температуры отмечался лейкоцитоз, а еще в 3 случаях - повышение остаточного азота и мочевины крови, где при последующем утяжелении состояния развилась кома.

В.К.Шумилова (1965) при изучении осложнений, связанных с применением тофранила обнаружила, что после делирия в клинической картине заболевания развивается гипоманиакальное состояние.

М.М.Мамцева и Э.И.Семеновская (1968), C.N.Constantinescu и соавт. (1969) при развитии делириозного состояния отмечали появление выраженной вегетативной и неврологической симптоматики, усиливающейся по мере углубления психопатологических расстройств.

H.Y.Borten (1969) опубликовал наблюдение возникновения интоксикационного психоза с преходящим дисмнестическим синдромом, последовавшим после длительного приема валиума. Развитию делирия предшествовал амнестический корсаковский синдром с конфабуляциями и продолжающимися галлюцинациями по ночам. Bosenstein и соавт. (1969) при применении психотропных средств у больных с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой на начальном этапе терапии отмечали усиление продуктивной психопатологической симптоматики.

В целом необходимо отметить, что несмотря на большое количество работ, посвященных побочным действиям и осложнениям, связанным с проводимой психофармакотерапией, мало исследований было посвящено лечению указанных состояний. Большинство авторов рекомендовало отмену психотропных средств и назначение симптоматической терапии для поддержания основных систем жизнеобеспечения организма.

В 70-е годы наметилось некоторое изменение направлений изысканий. Исследователи больше внимания стали уделять изучению соматических, вегетативных и общемозговых расстройств. Чаще начали публиковаться случаи ЗНС и внезапной смерти при психофармакотерапии. R. Litvak и R.Koelbling (1971), H.A.Amsler (1977), M.C.Storril и соавт. (1978), R.S.Abhretini и T.M.Penders (1978) изучали воздействие фенотиазинов и клозепина на форменные элементы крови. Эти авторы высказывали единодушное мнение о том, что возникающий агранулоцитоз не является фатальным и отмена психотропных средств ведет к восстановлению количества форменных элементов крови.

С.Г.Индикт (1973), D.Ginestet (1971), P.L.Aguinik и соавт. (1973), В.Иончев и соавт. (1977) изучали развитие острого мозгового синдрома на фоне терапии клозепином и фенотиазинами. Авторы подчеркивают, что при психофармакотерапии острые мозговые синдром являются обратимыми.

Заслуживают также внимания публикации D.R.Weinberger и M.S.Kelly (1977), B.Reisberg (1978), которые указывают, что при применении галоперидола и дисульфирама может возникнуть кататоническая симптоматика, не отличающаяся по своим клиническим проявлениям от эндогенной кататонии. Weinberger и Kelly отмечают, что возникающие при применении галоперидола расстройства одновременно напоминают как "летальную кататонию, так и злокачественный нейролептический синдром".

Рассматривая осложнения, возникающие при применении галоперидола, необходимо упомянуть о работе P.S.Pary (1979) "Психотическая брань", где автор описывает развитие синдрома Туретта после длительного приема галоперидола. M.Bougois и соавт. (1971), T.Kemerer (1972), P.A. Borstein (1979) в своих работах описывают случаи развития ЗНС.

Анализируя указанные работы необходимо отметить отсутствие единного понимания, что подразумевается под ЗНС, какие симптомы являются для него значимыми и необходимыми.

Наряду с работами, в которых причиной летального исхода с большей или меньшей вероятностью можно считать развитие ЗНС, публиковались также данные о случаях внезапных летальных исходов при применении галоперидола и амитриптилина (L.Sedal и соавт.,1972; R.Ketai и соавт., 1979). Авторы полагают, что летальный исход в указанных случаях связан с индивидуально высокой реактивностью организма на проводимую терапию, вследствие чего развивается сердечно-сосудистая недостаточность.

Большинство работ отечественных авторов того же периода были посвящены изучению оральных гиперкинезов (Н. К.Боголепов и Э.П.Флейс, 1971), дальнейшему исследованию влияния психотропных средств на различные органы и системы (Г.Я.Авруцкий и соавт., 1972, 1974), гистохимическим исследованиям влияния галоперидола на ЦНС (А.А. Туревский, 1972 и др.).

Однако несмотря на значительное количество статей, посвященных осложнениям психотропной терапии, были опубликованы лишь единичные работы, в которых предпринимались попытки определить повышенную чувствительность к

психотропным средствам (Т.Н.Никифоров, 1971) и терапии возникающих расстройств (D.Weisdorf и соавт., 1979).

Среди отечественных исследований, посвященных побочным действиям и осложнениям, особое место занимают работы И.Я.Гуровича. В своей докторской диссертации он подробно рассматривает большинство осложнений, которые возникают при применении наиболее часто используемых психотропных средств. В последующем И.Я. Гуровичем и М.М.Магалифом была предложена классификация побочных действий и осложнений, связанных с проводимой психофармакотерапией.

80-е годы характеризуются дальнейшим расширением исследований, посвященных побочным действиям и, в особенности, осложнениям, связанным с проводимой психофармакотерапией.

С расширением применения лития в амбулаторной практике увеличился интерес к побочным действиям и осложнениям, которые возникают при его применении.

С.Н.Мосолов и др. (1983) в своих работах рассматривали вопросы литиевой терапии и состоянис выделительной системы, воздействие лития на кроветворную систему, возможность сочетания лития с применением фенотиазинов и проведением ЭСТ.

Влияние психотропных средств на сердечно-сосудистую систему отражено в публикациях H.Schwalb и соавт. (1981), W.H.Wilson и соавт. (1984). Указанные авторы отмечают, что психотропные средства оказывают влияние на деятельность сердечной мышцы.

В работах A.Kiejus и соавт. (1981), A.Staudemire (1982) освещены вопросы возникновения кататонической симптоматики при нейролептикотерапии. Авторы подчеркивают необходимость ее дифференцирования от острого алкогольного делирия, подострой стадии вирусного гепатита и других заболеваний.

Ряд авторов исследовал появление при психофармакотерапии судорожного синдрома. M.R.Lory и F.S.Dunner (1980) отметили появление припадков в процессе лечения психотропными средствами. Авторы укзывают, что припадки возникали в 1% случаев психофармакотерапии. Появление при-

падков описано также и при отмене лоразепама (T.R.Einarson, 1980).

C.D.Peterson (1980) сообщил о появлении судорожного синдрома при острой передозировке локсапина.

P.O.Messing и соавт. (1982) провели выборку 3155 больных, где эпилептиформные судороги отмечались в 53 случаях. Судороги вызывались различными препаратами: в 1 - 2% случаев антидепрессантами (амитриптилин, доксепин, нортриптилин, имипрамин.), а в 2% случаев - фенотиазиновыми препаратами (аминазин, тиоридазин, перфеназин, трифлюперазин). Необходимо отметить, что эти проявления во всех случаях возникали при терапевтических дозах. Чаще они отмечались у тех больных которые одновременно принимали несколько психотропных средств.

Некоторые исследователи продолжали изучение изменений психопатологической симптоматики, связанной с применением психотропных средств. W.Wysock (1980) опубликовал данные о возникновении тяжелого аментивно-делириозного синдрома при применении панолида.

L.Livingston и D.K.Zucker (1983) изучали появление делириозного помрачения сознания при использовании трициклических антидепрессантов. Из обследованных 125 стационарных больных делирий наблюдался в 10 случаях. Факторами риска признаны пожилой возраст и высокий уровень трициклических антидепрессантов в крови.

S.H.Preskorn и S.Simpson (1983) провели клинико-биологические исследования 100 больных, получающих стандартные дозы антидепрессантов. Авторы полагают, что делириозное помрачение сознания возникает только в тех случаях, когда концентрация препарата в плазме крови превышает 450 нг/мл.

В течение последних лет возросло количество публикаций, посвященных внезапной смерти при психофармакотерапии. Q.Ungvari (1980) ретроспективно исследовал 11935 больных, получавших психотропную терапию. У 8 из них зафиксирована внезапная (непредвиденная) смерть. Однако уровень смертности в исследуемой группе не отличается от таковой в обычной популяции того же возраста.

A.Marinov (1980), R.P.Brown и J.H.Kocsis (1984) в своих работах указывают, что причиной внезапной смерти являются

асфиксия, аритмия, сосудистый коллапс, возникающие вследствие высокой индивидуальной реактивности организма на проводимое лечение. З.И.Кекелидзе и соавт. (1985) отмечают, что внезапная смерть может наступить при психофармакотерапии у психически больных с различными сопутствующими соматическими и неврологическими заболеваниями. Патологоанатомические данные позволили авторам предположить, что смерть была обусловлена изменениями в стволе мозга (в зоне основных формаций, обеспечивающих главные функции деятельности организма - дыхание, глотание, кровообращение) вследствие угнетающего действия нейролептиков на эти структуры.

Наряду с указанными работами в литературе имеются и другие, авторы которых придерживаются мнения о том, что взаимосвязь между внезапной смертью и применением психотропных средств считается недоказанной (P.Leber, 1980). Более того, R.E.Smith и соавт. (1980) считают, что применение нейролептиков не только не увеличивает, но и уменьшает риск внезапного летального исхода.

В течение последних 15 лет значительное количество работ посвящено изучению ЗНС. G.Spring и P.Frankelt (1981) описали случай возникновения ЗНС при сочетанной терапии лития с галоперидолом. Признаками ЗНС авторы считают гиперпирексию, ригидность, мутизм. Spring и Prankelt считают, что совместное применение лития и галоперидола более опасно, чем раздельное. Кроме того, риск токсичности при острой мании выше, чем при других синдромах.

P.Benolt и Dh.Helandri (1980) описали 4 случая ЗНС и пришли к выводу, что ЗНС клинически проявляется гипертермией с нейровегетативными и неврологическими расстройствами. Имеют также место нарушения функций печени, общая дегидратация и рабдомиолиз. Те же исследователи отмечают, что при ЗНС летальность достигает 38%. Как один из патогенетических методов лечения Benolt и Helandri предлагают применение прокаинамида и миорелаксантов.

V.V.Neppe (1984) основными признаками ЗНС считает:

1. Гипертермия - 41.С и выше.

2. Экстрапирамидная симптоматика - тремор, акинезия, дистония или дискинезия.

3. Факт применения нейролептиков - фенотиазины, тиоксантены, бутирофеноны.

Автор указывает, что при осложнениях в первую очередь наблюдается нарушение функции гипоталамических и базальных ганглиев дофаминовой системы.

Наряду с ЗНС выделяют также злокачественную гипертермию и фебрильные состояния при психофармакотерапии.

F.Odile (1981) выделяет при психофармакотерапии 3 этапа повышения температуры:

1. Пирогенно вызванные фебрильные состояния.

2. Фебрильные состояния, связанные с перегреванием.

3. Центральная дисрегуляторная гипертермия. В последнем случае речь идет о кататонической гипертермии.

S.Hopper и соавт. (1986) признаками злокачественной гипертермии считают:

1. Необъяснимую тахикардию, спазм мускулатуры и недостаточное ее расслабление при назначении сукцинила.

2. Кардиальные дизритмии.

3. Быстрое повышение температуры.

4. Учащение дыхания.

5. Метаболический ацидоз со смещением pH от 7.15 до 6.

6. Усиленное потребление кислорода, периферический цианоз, гипогликемию.

По мнению авторов злокачественная гипертермия может быть следствием применения галоперидола, трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО. S.Hopper и соавт. отмечают, что частота возникновения ЗНС колеблется от 0,5 до 1,5%. Характерными признаками данного синдрома являются нарушения функций автономной нервной системы - усиление потоотделения, повышение АД, тахикардия, повышение температуры, мышечная слабость, ригидность и нарушение сознания. ЗНС обычно развивается в течение 24 - 72 часов и продолжается 5 - 10 дней от момента начала приема нейролептиков. Летальность, как полагают авторы, составляет 20 - 30% и наступает на 3 - 30 день после возникновения ЗНС при явлениях сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

В указанной публикации подтверждается мнение других исследователей о том, что ЗНС возникает преимущественно в

возрасте до 40 лет и у мужчин он наблюдается в 2 раза чаще, чем у женщин.

P.Bochrman и соавт. (1986) в своей работе пришли к выводу, что диагноз ЗНС можно ставить в том случае, когда имеются:

1. Температура свыше 37°С (при отсутствии других возможных причин).

2. Экстрапирамидные расстройства в виде мышечной ригидности, глазодвигательных расстройств, дисфагий, хореиподобных движений, расстройства походки, некоординированности флексорно-экстензорного равновесия.

3. Необходимо также наличие вегетативных расстройств в виде повышения АД, тахикардии, тахипноэ.

По мнению авторов, из перечисленных 3 групп обязательными являются хотя бы две. Но и в этих случаях ЗНС можно диагностировать только при наличии помрачения сознания, бредового состояния, мутизма, ступора или комы, а также лейкоцитоза (свыше 15000) и повышения в сыворотке уровня креатининкиназы свыше 300 ед.

F.Freedman и соавт. (1983) указывают, что ЗНС встречается в 1,4% случаев применения нейролептиков. F.Krull и соавт. (1983) описали случай развития ЗНС при применении бенперидола и левомепромазина. Развивая концепцию спектра психотропной активности авторы полагают, что разнообразные проявления нейролептической интоксикации объясняются наличием нескольких типов дофаминовых рецепторов мозга, по-разному реагирующих на нейролептики.

В.А.Райский (1985) рассматривая различные проявления ЗНС приходит к выводу, что во всех случаях речь идет о клиническом синдроме острой энцефалопатии, вызванной нейролептиками. Кардинальным признаком, отличающим этот синдром от других, он считает повышение температуры. В связи с этим указанные состояния В.А.Райский предлагает называть "фебрильной нейролептической энцефалопатией".

A.Shalev и H.Munitz (1986) в обзорной статье, посвященной ЗНС, где рассматривается свыше 90 источников указывают, что клиническими проявлениями ЗНС являются:

1. Температура, мышечная ригидность, признаки дезинтеграции автономной нервной системы и изменение психического состояния.

2. ЗНС может развиваться от 45 минут до 65 дней от момента назначения психотропного препарата (фенотиазина).

3. Наиболее часто отмечаются отклонения следующих лабораторных данных - тяжелый полинуклеарный лейкоцитоз, увеличение уровня креатинина, фосфокиназы, нарушения ВЭБ, увеличение показателей печеночных энзимов, дегидратация.

Авторы отмечают, что по сводным данным летальность при ЗНС равна 22%. ЗНС наиболее часто встречается при применении галоперидола, флюфеназин-ретарда, аминазина.

Несмотря на значительное количество работ, касающихся осложнений, связанных с проводимой психофармакотерапией, имеются лишь единичные исследования, посвященные динамике психопатологических расстройств, возникающих при данном заболевании.

Среди указанных публикаций следует отметить исследования Б.Д.Цыганкова (1985, 1989). Автор изучил 21 случай ЗНС, на основании которого выделил два варианта влияния развившегося ЗНС на дальнейшее течение эндогенного приступа. При 1 варианте торпидная симптоматика резко менялась, принимая острый характер. Больные становились растерянными, испытывали страх, нарастало возбуждение, в котором сразу же преобладали кататонические черты. При 2 варианте ЗНС с самого начала развития отмечалось дальнейшее обострение шизоаффективной симптоматики с появлением и преобладанием в структуре психоза кататонических расстройств.

В.М.Морковкин и соавт. (1985, 1989) описали 3 варианта остро возникающей психофармакотоксической энцефалопатии.

При 1 варианте на начальном этапе психофармакологическая энцефалопатия проявлялась в виде типичных, умеренно выраженных экстрапирамидных расстройств. В дальнейшем на этом фоне наблюдалось развитие картины делирия, продолжавшегося от нескольких суток до недели.

По мере редукции делириозных расстройств на первый план в клинической картине заболевания выступали симптомы органического психосиндрома с ведущими мнестико-интеллектуальными расстройствами, сочетающимися с апатическими (аспонтанность, резкое сужение круга интересов, без-

различие к окружающему), астеническими (затруднение концентрации внимания, повышенная психическая и физическая утомляемость, раздражительная слабость) и реже эйфорическими (повышенное настроение, благодушие, беспечность, расторможенность влечений) нарушениями.

При 2 варианте острая психофармакотоксическая энцефалопатия дебютирует своеобразным комплексом мнестико-интеллектуальных расстройств, возниающих на фоне умеренно выраженных экстрапирамидных и вегетативных нарушений. У больных обнаруживаются явления мнестической дезориентировки, фиксационной амнезии, конфабуляций, неспособности осмыслить ситуацию, бестолковость. Иногда имеют место рудиментарные делирнозные включения, обнаруживаются и речевые нарушения в виде парафазий.

При 3 варианте на фоне массивной комбинированной психотропной терапии отмечается появление экстрапирамидных, выраженных вегетативных и соматических нарушений. У больных довольно быстро развиваются делириозные и онирические расстройства сознания. В данном варианте, вне состояния помрачения сознания, больные обнаруживают грубые нарушения памяти, имеются расстройства речи. Тяжесть при 3 варианте определяется соматическими осложнениямн, выражающимися в развитии сердечно-сосудистой недостаточности.

Рассматривая вопросы лечения тяжелых осложнений, большинство авторов сходятся во мнении, что специфической целенаправленной методики их терапии не существует. Одни авторы (J.K.Sommer, 1982; V.M.Neppe, 1984; A.Zumme, 1984) предлагают при тяжелых осложнениях проводить симптоматическую терапию. P.C. Holl и соавт. (1981), S.Kaumeris (1984) при подозрении развития ЗНС рекомендуют введение физостигмина. A.A. Abrams и соавт. (1980), Mc Carron (1982), J.H.Dallman (1984), использовали амантадин. H.Kick (1981) при развитии ЗНС с высокой температурой рекомендует ЭСТ.

Shalev и Munitz (1988) бензодиазепины, антихолинергические, антипаркинсонические препараты и ЭСТ считают малоэффективными средствами терапии ЗНС, в то время как амантадин, бромкриптин, карбидопу (левдопу), дантролен относят к наиболее эффективным препаратам.

J.Schroder и B.Sezesni (1991) изучили 11 случаев ЗНС, причиной возникновения которого во всех случаях была от-

мена психотропных средств. По мнению указанных авторов терапию следует начинать с диазепама или дантролена. В тяжелых случаях предлагается сочетанное применение дантролена и бромкриптина. В случае отсутствия эффекта рекомендуется назначать лисурид. Как альтернативный метод лечения предлагается ЭСТ.

M.De Hert и соавт. (1993) отмечают, что применение при ЗНС электросудорожной терапии приводит к полному выздоровлению.

Д.И. Малин (1996) при терапии ЗНС использовал метод плазмофереза. По данным автора, при ЗНС плазмоферез по эффективности значительно превосходит ЭСТ и другие методы, применяемые при лечении критических состояний.

Оканчивая краткий обзор, отметим, что в большинстве работ приводятся лишь по 1 - 2 наблюдения, на основании которых трудно судить об общих закономерностях течения осложнений. Практически все приводимые случаи авторами рассматриваются как "нехарактерные, необычные". При развитии тяжелых осложнений мало внимания удеяется изучению динамики психопатологических расстройств. Недостаточно исследованы соматические и неврологические проявления осложнений. Не анализируются данные по определению нарушений гомеостатического равновесия и, в частности, нарушений ВЭБ и КОС с точки зрения системного подхода. Практически мало работ, посвященных изучению динамики психопатологических расстройств при обратном развитии психоза. Не выявлены прогностические критерии динамики неврологических и соматических расстройств. Не выяснены вопросы соотношения психических и соматических отклонений при осложнениях критического регистра. Все вышеизложенное ставит перед необходимостью дальнейшего изучения тяжелых осложнений, связанных с проводимой психофармакотерапией.

2.2. Клиника тяжелых осложнений, связанных с проводимой психофармакотерапией

В данном разделе приводятся результаты исследования свыше 150 больных шизофренией поступивших в отделение психореанимации в связи с тяжелыми осложнениями, возникшими вследствие проводимой психофармакотерапии.

Результаты собственных исследований показывают, что тяжелые осложнения несколько чаще возникают у мужчин. Приведенные данные находятся в некотором противоречии с результатами исследований других авторов (Г.Я.Авруцкий и соавт., 1974), которые указывают, что у женщин побочные действия и осложнения возникают чаще чем у мужчин. Необходимо подчеркнуть, что при тяжелых осложнениях наблюдается общая тенденция возникновения более серьезных осложнений у женщин (среди мужчин летальность равна 5,4%, а среди женщин - 23%).

Анализируя другие показатели можно сказать, что больные, у которых возникают тяжелые осложнения по возрасту не отличаются от общей популяции больных шизофренией, поступающих на лечение в общепсихиатрические отделения. То же самое касается и возраста начала и длительности заболевания.

Среди больных с тяжелыми осложнениями, как правило, преобладают лица, страдающие приступообразной формой заболевания. Однако объяснение этого явления только тем, что в стационары поступают преимущественно пациенты с шубообразной шизофренией представляется малоубедительным. Необходимо учесть, что количество одновременно применяемых психотропных средств, их дозы и длительность применения, в значительной мере зависят от глубины аффективных расстройств и степени выраженности моторного компонента возбуждения. Очевидно, именно это и является причиной большей вероятности возникновения тяжелых осложнений при приступообразно-прогредиентном течении заболевания.

Больные, у которых в последующем возникают тяжелые осложнения наиболее часто в общепсихиатрическое отделение поступают в связи с галлюцинаторно-бредовым синдромом. В большинстве случаев одновременно с этим имеет место выраженное психомоторное возбуждение, приобретающее в дальнейшем характер кататонического. В части наблюдений в последующем может отмечаться смена кататонического возбуждения ступором или субступором. Однако, когда при стационировании нет выраженного психомоторного возбуждения в структуре галлюцинаторно-бредового синдрома на первый план обычно выступают вербальные галлюцинации угро-

жающего характера. Одновременно с этим в клинической картине выявляется бред преследования, а иногда - идеи виновности и самоуничижения.

Несколько реже при поступлении в стационар обнаруживается острый бредовой синдром в виде бреда преследования и/или отравления с умеренно выраженным психомоторным возбуждением. В значительно меньшем количестве наблюдений при поступлении в общепсихиатрическое отделение имеют место различные варианты депрессивного синдрома. И лишь в единичных случаях стационирование связанно с развитием мании, с отдельными идеями изобретательства и реформаторства.

Таким образом, как показывают представленные данные, больные исследуемой группы оказываются в стационаре по поводу тех же растройств (синдромов), с которыми поступает большинство больных без дальнейшего развития тяжелых осложнений.

При развитии связанных с проводимой психофармакотерапией тяжелых осложнений практически у всех больных имеются те или иные отклонения как в психической, так и в неврологической и соматической сферах. Тем не менее обычно во всех случаях можно говорить о преобладании проявлений осложнений в одном из вышеперечисленных систем организма.

2.2.1. Тяжелые осложнения, протекающие преимущественно с психическими расстройствами.

В этой группе на первый план в картине заболевания выступают расстройства, представляющие собой сложное сочетание симптомов основного психического заболевания и разнообразных проявлений осложнений, связанных с психофармакотерапией. Клинически можно выделить несколько вариантов тяжелых осложнений протекающих с психическими расстройствами.

2.2.1.1. Тяжелые осложнения, протекающие с углублением имеющихся психопатологических расстройств.

В этой группе утяжеление психопатологических расстройств, как правило, наблюдается при применении наиболее часто используемых нейролептиков - галоперидола, аминазина, трифтазина (стелазина), френолона и их сочетаний в средних и высоких дозах. Какой-либо закономерности в сроках утяжеления психопатологический картины выявить не удалось.

Утяжеление клинической картины заболевания в этой группе наиболее часто проявляется в усилении имеющегося психомоторного возбуждения, которое постепенно приобретает характер кататоно-гебефренического возбуждения.

Через 3 - 7 дней на этом фоне появляются эпизоды истощения и кататонического ступора с восковой гибкостью, эхолалией и эхопраксией. Отмеченное усиление психомоторного возбуждения обычно врачами рассматривается как поступательное развитие приступа, что нередко приводит к увеличению среднесуточных доз применяемых нейролептиков. И только появление токсического вида и смена кататонического возбуждения кататоническим ступором начинает наводить на мысль о наличии психических осложнений, связанных с психофармакотерапией.

Необходимо отметить, что в некоторых случаях этап кататонического возбуждения не наблюдается (возможно он кратковременен и просматривается врачами) и утяжеление состояния проявляется в виде кататонического ступора.

В части наблюдений, одновременно с развитием ступора, происходит дальнейшее углубление бредовых переживаний - возникет острый фантастический бред, а затем наступает онейроидное помрачение сознания.

В онейроидных переживаниях одни больные ощущают себя в космосе, летают на другие планеты, участвуют во всемирных катаклизмах, ядерных войнах, другие представляют себя в аду, в раю, общаются с ангелами.

Имеющее место онейроидное помрачение сознания обычно длится от 5 до 10 дней. По содержанию онейроидные переживания самими больными обычно расцениваются как ин-

тересные, необычные и лишь иногда как неприятные и устрашающие.

Утяжеление психического состояния больных как в виде кататоно-гебефренического возбуждения с последующим развитием кататонического ступора, так и виде развития онейроидно-кататонического синдрома, как правило, сопровождается появлением разнообразных соматоневрологических расстройств.

При осмотре больных в первую очередь внимание привлекает общий "токсический " вид. Лицо становиться сальным, гиперемированным, кожные покровы - сухими, имеются признаки нарушения микроциркуляции в виде акроцианоза, а иногда - и пролежней. Черты лица заостряются, отмечаются признаки обезвоживания организма.

Обычно больные лежат на спине в неудобной, неестественной позе, глаза широко раскрыты, устремлены в пространство, отмечается редкое мигание, сухость склер, уменьшение слезо- и слюноотделения.

Тонус мышц конечностей диффузно повышатеся, выявляются преходящие симптомы "зубчатого колеса", "воздушной подушки" и восковой гибкости. Костно-сухожильные рефлексы (коленные и локтевые) также повышаются, отмечается расширение рефлексогенных зон. В части наблюдений выявляются симптомы Кернига, Бабинского. Брюшные рефлексы, как правило, снижаются или отсутствуют. Вместе с тем, хотя больные и реагируют на болевые раздражители и сохраняется реакция зрачков на свет (вялая), они перестают контролировать функции тазовых органов.

В соматическом статусе обращет на себя внимание фебрильная температура (38.5 - 39.5 С), тоны сердца приглушены, появляется тахикардия (11О - 120 в мин.), колебания АД (сист. от 150 - 160 до 100 - 90, диаст. от 80 - 100 до 60 - 50 мм рт.ст.). В легких дыхание преимущественно ослаблено и лишь в редких наблюдениях на этом фоне выслушиваются мелкопузырчатые хрипы застойного характера.

Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечается обложенность языка коричневатым налетом, ослабление перистальтики кишечника и запоры..

В крови снижается количество лимфоцитов до 5 - 6, увеличение лейкоцитов до 15 - 20 тыс., с палочкоядерным сдви-

гом, изредка могут появлятся юные клетки и метамиелоциты. Имеет также место увеличение СОЭ.

Отмечается также задержка мочеиспускания и уменьшение объема выделяемой мочи. В моче появляются незначительное количество белка, лейкоциты, единичные измененные и неизмененные эритроциты. Исследование гематокрита обнаруживает преобладание количества форменных элементов крови над плазмой, снижается центральное венозное давление (ЦВД), укорачивается время свертывания крови. Количество общего белка крови снижено, преимущественно за счет альбуминовой фракции, что ведет к снижению белкового коэфициента.

В данной группе лишь в редких случаях отмечается увеличение уровней остаточного азота и мочевины крови, появление прямого билирубина крови, нарастание креатинина крови и диастазы мочи.

Критический этап заболевания в данной группе больных (за редким исключением) длится не более недели. На фоне проводимой терапии в течение указанного периода онейроид редуцируется, после чего больные крайне неохотно и непоследовательно рассказывают об имевших место переживаниях (причем о некоторых из них они вспоминают лишь только после напоминаний). Необходимо отметить, что онейроидные переживания, о которых больные рассказывают в первые дни после выхода из критического состояния в последующем амнезируются. В дальнейшем на первый план выступают аффективно-бредовые расстройства, преимущественно с депрессивным фоном настроения.

Имеющиеся бредовые переживания носят характер бреда преследования, отравления, физического уничтожения. Одновременно с этим отмечаются астения, легкая истощаемость, общая слабость. Аффективные расстройства характеризуются циркадностью с преобладанием повышенного настроения и возбужденностью в первой половине дня. В вечернее время нарастает аффект страха и тревоги.

В случаях, когда онейроидные переживания отсутствуют, после выхода из ступора на первый план выступают имевшие ранее место депрессивно-бредовые расстройства. Вместе с тем более отчетливо выступают мнестико-интеллектуальные расстройства, появляются раздражительность и слезливость.

Следует подчеркнуть, что такая последовательность обратного развития психоза наблюдается лишь в тех случаях, когда не применяется ЭСТ. В случаях применения ЭСТ больные практически амнезируют период нейроидного помрачения сознания.

Как правило, улучшение психического состояния сопровождается уменьшением соматоневрологических отклонений. Интересно отметить, что как только больные выходят из критического состояния, они сразу же начинают контролировать естественные отправления.

Имеющаяся фебрильная температура удерживается лишь в течение первых 2-3 дней, затем в течение недели температура остается субфебрильной, с повышением в вечернее время. На фоне проводимого лечения также нормализуются показатели крови и мочи. Исчезают признаки обезвоженности организма, кожа приобретает обычный тургор, исчезают также нарушения микроциркуляции. Выравниваются показатели гематокрита и ЦВД.

Ниже приводим наблюдение, в котором тяжелые осложнения проявляются в первую очередь углублением психопатологических расстройств.

К. В. А., (48 лет). Родился от первой беременности в срок. Первая половина беременности у матери протекала с токсикозом. В грудном возрасте нередко страдал диспепсиями. Рос живым подвижным, охотно общался с другими детьми. Его любили за кроткий нрав, т. к. он соглашался изображать в детских играх отрицательных героев. С легкостью сочинял разные сказки и небылицы, образно их рассказывал, за что дети его прозвали "дедом". В 6 лет увлекся живописю, рисовал по нескольку часов в день. В школу пошел в 7 лет, учился отлично, с ребятами складывались хорошие отношения, по-прежнему увлекался рисованием. В 13 лет поступил в школу-студию, после окончания, которой был зачислен в полиграфический институт, учился с увлечением, много внимания уделял основному предмету - графике. Оставался веселым, дружелюбным.

После окончания училища (21 год) постоянного места работы не имел. В 25 лет женился. В семье сложились плохие отношения. В браке больной прожил 5 лет. После развода (30 лет) стал более замкнутым, меньше общался с родителями, ни с кем не делился своими переживаниями. Однако с друзьями по-прежнему оставался веселым, остроумным. Много работал, отдавая все силы графике.

В возрасте 30 лет женился повторно. Однако и этот брак оказался неудачным, через два года развелся. В том же году познакомился с

одним человеком - Б.К., который произвел на больного большое впечатление. Б.К. , со слов больного, ему во многом помогал, так как умел общаться с людьми. Дружба в Б.К. длилась 8 лет, пока последний не уехал на постоянное место жительства в другую страну. После отъезда Б.К. состояние больного стало меняться (40 лет). Появилась раздражительность, конфликтность, тревога, мнительность, иногда внезапно начинал кричать на своих близких. Говорил, что они ему мешают работать. Временами без всяких причин ложился на пол, на замечения не реагировал. Свои действия родственникам не объяснял. В связи с вышеизложеным, по настоянию родственников, был осмотрен психиатром, по назначению которого принимал аминазин и "еще какие-то препараты". Однако терапия в амбулаторных условиях оказалась малоэффективной, в связи с чем был стационирован в психиатрическую больницу.

При поступлении: тревожен, обеспокоен стационированием в "тяжелое отделение", отметил, что его напугал вид других больных и от этого ему стало еще хуже. Жаловался на плохое самочувствие, несобранность, тревожность, отмечал, что принятие даже самого элементарного решения вызывает у него усиление тревоги. Вместе с тем временами совершает "ненужные поступки". Например, когда кончалась краска, то вместо того чтобы купить ее в магазине, обращался с этой просьбой к малознакомым людям. Отмечает, что появилась неуверенность и тоска, которые он "отгоняет" работой. В вечернее время состояние улучшается, но засыпает с трудом, сон беспокойный, утром нет чувства бодрости. К своему состоянию относится с критикой.

Во время пребывания в стационаре начал получать меллерил 125мг, мелипрамин 25мг, терален 20мг в сутки. Однако настроение оставалось сниженным, был тревожным, крайне неуверенным. Временами производил впечатление растерянного. Заявлял, что не знает "что делать в данную минуту" - идти на прогулку, заняться рисованием или пойти на физиотерапию. Просит врача составить для него четкий распорядок дня, так как тогда "не надо выбирать и это облегчает состояние".

На проводимой терапии состояние больного стало улучшаться, нормализовался сон, появился аппетит. В последующем строил реальные планы на будущее. На 33 день стационирования был выписан. Однако по-прежнему оставалась тревожная мнительность, лишь сон стал более стабильным. Временами наступали периоды возбуждения, когда начинал громко кричать, иногда бил посуду и окна. Такие периоды обычно длились от нескольких часов до 2 суток. Иногда после периодов возбуждения наступали периоды "торможения", залеживался в постели, с трудом вставал и передвигался. Периоды

торможения были более продолжительными и обычно длились 1-2 месяца, после чего больной постепенно начинал передвигаться по квартире и приступал к работе.

По выписке из стационара в диспансер самостоятельно не обращался. Психотропные препараты принимал только по настоянию матери, которая комбинировала их по собственному усмотрению. В 46 лет вновь появилась заторможенность, начал залеживаться в постели. Не мог себя обслужить, в связи с чем вновь был стационирован в психиатрическую больницу. Через неделю у больного возникла пневмония, поэтому был переведен в психосоматическое отделение. После разрешения пневмонии на первый план вновь начали выступать психические расстройства в виде пониженного настроения и ухудшения сна. Усилилась неуверенность, отмечалась идеаторная и моторная заторможенность с тревожными опасениями за свою жизнь. Полагал, что в больнице останется навсегда, считал себя "пропащим человеком".За время пребывания в отделении получал аминазин до 100 мг, галоперидол - 9 мг, амитриптилин - 100 мг в сутки. На фоне проводимой терапии появились неврологические нейролептические осложнения в виде экстрапирамидных расстройств. В последующем в клинической картине заболевания начали преобладать соматические расстройства - появились пролежни на крестце и пятках.

В течение 2 месяцев состояние больного относительно улучшилось, исчезла тревога, стал более уверенным в своих силах, перестал высказывать тревожные опасения за свое здоровье, однако пролежни заживали крайне медленно.

В последующем (через 4 месяца после стационирования) больной был выписан (терапия пролежней продолжалась в амбулаторных условиях). После выписки оставались неврологические осложнения - не мог подолгу находиться в одной и той же позе, переталтывался, временами имело место слюнотечение, в последующем стала уменьшаться сила в руках и ногах. Не мог себя обслуживать. В связи с чем после консультации психиатра стал получать препарат наком. На фоне терапии накомом состояние больного значительно улучшилось. Стал самостоятельно передвигаться по квартире, начал себя обслуживать. Через месяц после начала приема накома приступил к рисованию. Одновременно с этим нецеленаправленно, только по усмотрению матери, получал аминазин, циклодол, френолон (дозы препаратов не-известны).

В 47 лет состояние больного ухудшилось, вновь начал залеживаться в постели, не мог самостоятельно передвигаться по квартире, резко ослаб, говорил тихим голосом. Нарушился сон, ухудшился аппетит. По настоянию матери вновь начал получать психотропные

препараты - аминазин, галоперидол, френолон. Через месяц в области крестца появились пролежни, в связи с чем был стационирован в психиатрическую больницу. При поступлении была диагностирована пневмония, начата терапия ампициллином и бисептолом. В это же время у больного на тыльной поверхности пальцев рук появились буллы. В течение недели состояние прогрессивно ухудшалось, был осмотрен врачом психореаниматологической бригады и переведен в реанимационное отделение.

При поступлении: состояние больного тяжелое, доставлен на носилках, температура 38.3° С. В момент осмотра лежит на спине, глаза широко раскрыты. Взгляд устремлен в одну точку. Мигание редкое. На обращенную речь не реагирует, инструкции не выполняет. При попытке открыть рот плотно сжимает челюсти. Тонус повышен во всех группах мышц конечностей, частично по экстрапирамидному типу. Отмечаются явления восковой гибкости. Зрачки расширены. Сухожильные рефлексы оживлены. Отмечается симптом "зубчатого колеса". Глотание затруднено, кожные покровы сухие, бледные. Отмечается синюшность и гиперемия лица. Дыхание поверхностное, ЧД- 26-28, в легких дыхание ослабленное, ЧСС - 100, АД - 120/70 мм рт. ст. В задне-нижних отделах выслушиваются разнокалиберные хрипы. Язык сухой, обложен коричневатым налетом. Неврологический статус - без особенностей.

Анализ крови: гем. - 146, эритр. - 4900, гематокрит - 51, тромб.- 200000, лейк. - 24000, палочк.- 4, лимф. - 8, мон. - 3, СОЭ - 17, бил. - 0,8, пр. - 0, общий белок - 7,8, ост. азот - 69, мочевина крови - 118, сахар крови - 150. Время сверт. по Сухареву - начало 2,55, конец 4,15. Уд. вес мочи- 1038, белок мочи - 0,066, лейк. - 6 в п/зр., эритр. - един. в п/зр.

Несмотря на проводимую терапию состояние ухудшалось. Не реагировал на окружающих, внимание больного привлечь не удавалось. Мышечный тонус оставался повышенным, увеличивались пролежни в области крестца и буллы на руках, увеличились ост. азот (110 мг/л), мочевина (150 мг/л) и сахар крови (200 мг/л). Не принимал пищу, во время глотания жидкости поперхивался, температура - 38.1° С.

В связи с прогрессивным ухудшением состояния больному на 3 день поступления проведен сеанс ЭГ. Через 20 мин. после начала сеанса стал реагировать на окружающих, пытался отвечать на вопросы, вначале речь была смазанной, просил воды, отмечал болезненность во время глотания. Через 4 часа после сеанса ЭГ сотояние больного ухудшилось. Начала нарастать дыхательная недостаточность, ЧД - 36, пульс - 110, темпер. - 38.4 С. В последующем одышка увеличилась до 58, в связи с чем был переведен на ИВЛ. Ухудшение

состояния было расценено как индивидуальная реакция на ЭГ. В течение последующих 5 дней состояние больного оставалось крайне тяжелым. Затем улучшилось, переведен на спонтанное дыхание. На 8 день пребывания в стационаре начато облучение пролежней гелио-неоновым лазером. К 12 -13 дню появилась возможность привлечь внимание больного к окружающему. При обращении по имени пытается фиксировать взгляд на враче, однако через 15 - 20 секунд истощается. При вопросе болит ли что-нибудь, медленно закрывает глаза. Временами шевелит губами, старается отвечать на вопросы. Иногда наблюдаются другие состояния, во время которых лежит в постели с закрытыми глазами, открывает их только при громком обращении по имени, но на вопросы отвечать не стремится, старается вновь быстро закрыть глаза.

По-прежнему выявляется правосторонняя пневмония, ЧСС-118, моча выпускается катетером. Осмотрен дерматологом - на коже конечностей и туловища имеются пузыри с гиперемией и геморрагическим содержимым со склонностью к некрозу. Пятки отечны с явлениями начинающегося некроза. Симптом Никольского слабо положителен, буллезный дерматит с геморрагическим компонентом. В последующем больному проведена повторная ЭГ. Осложнений во время сеанса не наблюдалось, однако состояние больного оставалось тяжелым.

В течение 35 дней с момента поступления состояние оставалось тяжелым, причем наблюдалась как бы целостная картина ухудшения состояния - имеется в виду психическая, неврологическая и соматическая сферы. В последующем отмечалось некоторое улучшение психического состояния. Стал более доступным контакту. При обращении по имени старается повернуть голову в сторону беседующего, фиксирует взор, кивком головы подтверждает понимание вопросов. Ориентирован во времени частично, ориентация в месте носит двойной характер. Вначале сказал, что находится в больнице, через 15 минут, при вопросе "Чего Вы боитесь?", задрожал всем телом, начал трясти подбородком, отвернулся от врача. Затем внезапно сообщил, что находится в аду, а врач беседующий с ним - это "инспектор работающий в аду", неожиданно заявил, что ему страшно за людей. Несколько успокоившись, говорит о том, что опасается ослепнуть. Через 40-50 секунд начинает истощаться, закрывает глаза. Затем вновь внезапно их открывает, устремляет взгляд в одну точку, появляется выражение страха и тревоги. Однако продуктивный контакт с больным установить невозможно.

Неврологическое состояние несколько улучшилось - сила мышц конечностей увеличилась. Вместе с тем в соматическом состоянии отмечается ухудшение - на лопатках и темени начали появляться

новые пролежни. Имеет место метаболический алкалоз и уменьшение парциального давления кислорода.

Во время одной из бесед (через месяц после стационирования) правильно ориентирован в месте, во времени - частично. Беседует с некоторым безразличием, голос тихий, монотонный, говорит почти шепотом. Трудно разобрать отдельные слова. Однако смазанности речи нет.

На вопросы отвечает односложно, после некоторой задержки, ответы состоят из одного-двух слов. Для получения полного ответа приходится вопрос повторять несколько раз. Как только врач отходит от кровати, больной закрывает глаза, однако выраженной истощаемости нет. Сообщает, что чувствует себя плохо, боится "подохнуть", т. к. горит вся кожа. Не помнит как оказался в больнице, но чувствует, что находится в ней долго. Указывает, что во время пребывания в стационаре ему казалось, что находится на Марсе. Сообщает, что он, со своей возлюбленной Л. и еще 14 членов международного экипажа отправились на Марс для наблюдений. Доступ на космический корабль был свободным и он был направлен в качестве "художника - наблюдателя". Всего путешествие длилось около 2 месяцев. Целыми днями вместе со своей возлюбленной он гулял по марсианским лесам, которые представляли собой высокую траву по пояс, преимущественно ярко-желтого цвета, среди которой росли "реликтовые ели". В этом лесу гуляли разнообразные животные, которые "водятся" на Марсе. Большинство из них было "размером" с теленка, на круглых тонких ножках с крысиной мордой и крысиным хвостом. Были также звери похожие на маленького кабана с ушами как у охотничьей собаки. Эти животные были охристого цвета. Кроме того, "присутствовали" животные размером с лошадь. Это были миролюбивые драконы ядовито-желтого и зеленого цветов. Гуляя целыми днями вместе со своей возлюбленной по марсианским лесам, ели мясо бабочек, у которых были метровые крылья и белое мясо как у курицы. Запивали мясо винами, "типа молдавских". Иногда возникали какие-то непонятные "моменты". Как полагал больной, в это время, велись переговоры с другими планетами.

В дальнейшем больной оказался на Юпитере, где видел целую гряду вулканов, которые постоянно извергали красные клубы дыма. На Юпитере росли обычные леса, по которым он гулял вместе с другими членами экипажа. Далее больной оказался на Венере, где его внимание привлекла "синяя листва голубых лесов". На Венере было очень жарко и шли теплые дожди. Через некоторое время понял, что находится на Плутоне. Последняя планета оказалась самой "неинтересной", там были только "скалистые горы и больше ничего". Во

время всего путешествия было чувство необычности, но чувства страха не было.

Когда больной рассказывал о своих переживаниях, взгляд становился отчужденным, смотрел в одну точку, как-бы вновь переживал имевшие ранее ощущения. Однако его легко было отвлечь от них. Необходимо отметить, что больной мало внушаем. Несмотря на длительную беседу, свой рассказ повторяет буквально в одних и тех же выражениях.

Соматическое состояние больного остается тяжелым. Активные движения крайне ограничены, самостоятельно лишь изредка переворачивается в постели. Кожные покровы бледно-розовые. На затылке, крестце, у угла правой лопатки имеются пролежни с некротическими участками и незначительным гнойным отделяемым. На нижней трети голеней в области лодыжек имеются язвы с грануляциями и некротическими участками. Темпер. - 37.6 С, ЧД - 28, АД - 110/80 мм рт. ст., пульс - 100. Мочится самостоятельно. Принимает густую пищу с рук персонала. Продолжается терапия гелио-неоновым лазером, проведено 14 сеансов.Начата терапия аутовакциной, обработку пролежней продолжили антистафилококовой и антисинегнойной плазмой. Несмотря на это пролежни продолжают расширяться, но темп их увеличения несколько замедлился.

Необходимо подчеркнуть, что с этого же времени отмечена задержка жидкости в организме. Т. е. количество вводимой жидкости на 800 мл преобладает над количеством выделенной (в течение последних 3 дней ежедневно). Отеков нет. Возможно, уменьшение количества выделенной жидкости связано с тем, что большое количество влаги теряется с поверхности пролежней. Больному в/м введен препарат Т-активин. В последующем психическое состояние практически не менялось, по-прежнему высказывал опасения за свою жизнь, причем они были связаны с вполне конкретными соматическими жалобами и заболеваниями. Настроение оставалось тревожным. Была выражена истощаемость. На этом фоне, после того как уменьшилась вероятность усугубления пневмонии к проводимой терапии присоединили ГБО. Осмотрен хирургом: в подлапаточной области, на крестце, в области левого большого вертела, левой наружней лодыжки и нижней трети левой голени имеются трофические язвы различных размеров. В области левого вертела и крестца пролежень достигает 8х10 см, при ревизии раны обнаружены циркуляционные карманы до 3 - 4 см, отделяемого из ран нет. На поверхности чередуются отдельные участки грануляции с участками некроза. Результаты посева из ран и характер отделяемого свидетельствуют о наличии в ране синегнойной палочки. В связи с этим больному проводятся перевязки с борной кислотой.

В психическом состоянии больного в последующие дни изменения не наблюдались. Со стороны неврологической сферы обращало на себя внимание нарушение координации движений, преобладание тонуса сгибателей над тонусом разгибателей. Сухожильные рефлексы повышены, имеется расширение рефлексогенных зон. Тонус мышц конечностей повышен, вместе с тем сила в мышцах понижена. Тяжесть состояния больного в настоящее время определяется снижением общей сопротивляемости организма. Проводимая терапия направлена на улучшение микроциркуляции, на активацию иммунной системы организма, профилактику вторичной инфекции и уменьшение экстрапирамидных расстройств.

Несмотря на проводимую терапию, применение таких мощных детоксикационных средств как ЭГ и ГБО, а также Т-активина и других иммуностимуляторов, больной умер.

Протокол вскрытия: токсико-аллергическая дистрофия печени с крупными подострыми очагами некроза в толще паренхимы печени. Гипоплазия костного мозга, грудины. Мокнущая булла на наружной поверхности левой голени. Пигментация кожи тыльной поверхности левой голени с элементами экскориации. Септицемия, глубокие нагноившиеся пролежни крестца, бедра, двусторонняя мелкоочаговая пневмония, одиночные кортикальные очажки некроза в почках, субкапиллярные очаги некроза в печени, фибропластический перитонит, атрофия надпочечников. Отек и набухание вещества головного мозга. Диффузный отек легких. Дистрофия миокарда, миогенная дилятация полостей сердца. Катетеризация подключичной вены справа, состояние после ИВЛ, и двукратной ЭГ.

Клинико-анатомический эпикриз: у мужчины 48 лет, страдающего шизофренией на фоне проводимой терапии имело место осложнение проводимой психофармакотерапии, в свою очередь осложненное токсико-аллергическим поражением кожи и почек, с явлениями печеночной недостаточности. На этом фоне у больного развились обширные инфицированные пролежни явившиеся воротами сепсиса. Крупные очаги подострого некроза в паренхиме печени, по-видимому, являются следствием перенесенного крайне тяжелого токсико-аллергического состояния. Непосредственной причиной смерти следует считать прогрессирующую септическую интоксикацию на фоне надпочечниковой недостаточности.

В описанном случае случае заболевание, очевидно началось к 40 годам, когда появились раздражительность, конфликтность, тревожность, мнительность. Несколько позднее стало отмечаться ухудшение настроения, одновременно с этим усилилась тревога. Т. е. начала развиваться тревожная депрессия. С этого времени появляются периоды пониженного на-

строения с идеаторной и моторной заторможенностью длящиеся 1-2 месяца.

Очереденое ухудшение состояния отмечено в возрасте 45 лет, в связи с чем больной был стационирован в психиатрическую больницу. Состояние при поступлении было квалифицированно как депрессивно-бредовой синдром с идеаторной и моторной заторможенностью. На этом фоне возникает пневмония. После ее разрешения, на терапии психотропными средствами (аминазин, галоперидол, амитриптилин) появляются экстрапирамидные расстройства, а затем, связанные с нарушением микроциркуляции, соматические осложнения в виде пролежней на крестце и пятках.

Как соматические, так и неврологические расройства оказались труднокурабельными и их терапия продолжалась и после выписки больного из стационара.

В 48 лет развился очередной приступ в виде депрессии с идеаторной и моторной заторможенностью. Начал нецеленаправленно получать аминазин, галоперидол, френолон. Проводимая терапия оказалась не эффективной, что и послужило причиной стационирования в психиатрическую больницу. На фоне терапии психотропными средствами произошло углубление психопатологических расстройств, развилось онейроидное помрачение сознания. Имели также место неврологические (в особенности вегетативные) и соматические осложнения. В связи с прогрессивным ухудшением состояния нейролептики отменены, проведена ЭГ, после чего состояние больного ухудшилось. В связи с этим больной был переведен на ИВЛ. В последующем он был вновь переведен на спонтанное дыхание. Проводилось облучение пролежней и крови гелионеоновым лазером. На 22 день пребывания в стационаре была проведена повторная ЭГ. Через месяц после поступления психическое состояние больного улучшилось, появилась ориентация в месте и времени, на первый план начали выступать неврологические и соматические расстройства. К проводимой терапии присоединена ГБО, начато введение Т-активина. Несмотря на проводимую терапию имеющиеся пролежни расширялись и углублялись. В раневой поверхности, а в последующем и в крови, обнаружена синегнойная палочка. Непосредественной причиной смерти явилась прогрессирующая сеп-

тическая интоксикация на фоне надпочечниковой недостаточности.

Остановимся также на одном случае, когда критическое состояние длилось свыше 20 дней.

Больная поступила в общепсихиатрическое отделение по поводу депрессивно-бредового синдрома с психомоторным возбуждением (18 стационирование по счету). Во время проводимого лечения аминазином, галоперидолом и мелипрамином в средних дозах в течение 25 дней наблюдалось развитие маниакально-гебефренного возбуждения. После замены указанных препаратов на мажептил в средних дозах появился нигилистический бред Котара, отмечались также соматические и неврологические проявления осложнений. При переводе в отделение психореанимации отмечалась двойная ориентировка. С одной стороны, больная считала, что она готовится к полету в космос, куда она летит "как договорились голой". С другой стороны, при привлечении внимания к окружающему, больная понимала, что находится в психиатрической больнице, узнавала врачей и медсестер.

В последующем, наряду с присутствием двойной ориентировки, усилилось психомоторное возбуждение. Заверяла врачей, что она должна поехать на Потсдамскую конференцию, за которую ей должны заплатить "1 миллиард пфеннигов". В то же время говорила о том, что у нее выросли " 4 руки, 2 головы и 5 ног". Больная пыталась пошевелить "всеми ногами", дотрагиваясь до разных частей головы - пересчитывала головы".

Указанные расстройства с ощущением наличия нескольких конечностей или других частей тела были описаны В.М.Бехтеревым в 1926 году. Эти ощущения им были названы "Pseudomelia Paraestetica". У той же больной по улучшении состояния онейроидное помрачение сознания исчезло и на фоне депрессивно-бредового синдрома с бредом обнищания отмечались прожорливость, жажда, даже после обильного обеда. Эти явления (чаще после онейроида) были описаны Р.Я.Галант (1948) в виде отсутствия чувства удовлетворения при завершении вегетативных функций. Как Pseudomelia Paraestetica, так и отсутствие чувства удовлетворения после завершения вегетативных функций относятся к соматоагнозиям, в частности, Pseudomelia Paraestetica относится к соматической аллоестезии.

В последующем указанные явления исчезли, на первый план начал выступать депрессивно-бредовой синдром, редуцировалось психомоторное возбуждение. Через 22 дня после

наступления критического состояния больная была переведена в общепсихиатрическое отделение.

2.2.1.2. *Осложнения, проявляющиеся в развитии психоорганического синдрома*

В данной группе ухудшение состояния главным образом проявляется в развитии психоорганического синдрома (помимо указанных, как правило, имеют место и соматоневрологические расстройства, о которых будет сказано несколько ниже).

В этих случаях применение психотропных средств на начальном этапе приступа (еще до развития психоорганического синдрома) обычно приводит к некоторому видоизменению ведущего синдрома, вернее, как бы происходит перемещение центра тяжести внутри синдрома. Если при поступлении имеет место маниакальный синдром с раздражительностью, то на фоне проводимой терапии возбуждение приобретает характер гневливой мании. Однако указанные осложнения, как правило, не определяют дальнейшего течения приступа.

Наиболее часто в данной группе на фоне дезактуализации бредовых расстройств и снижения их аффективной заряженности, появляется эмоциональная индифферентность. Больные перестают интересоваться проводимой терапией и сроками выписки. В жалобах начинают преобладать тревожные высказывания о своем соматическом состоянии, причем они преимущественно касаются расстройств, беспокоящих больных в момент беседы. Одновременно с этим отмечается появление психической беспомощности - больные с трудом осмысливают задаваемые вопросы, ответы выглядят поверхностными, необдуманными. В последующем появляется дезориентировка во времени - больные не могут назвать число и месяц. Выявляется также амнезия на недавние события, а в дальнейшем и фиксационная амнезия.

При утяжелении состояния поведение становится нелепым, больные не могут найти дорогу в столовую, с трудом определяют расположение своей кровати в палате. Следует отметить, что, несмотря на наличие чувства жажды и голода, они крайне редко просят воду и пищу.

В части случаев в вечернее время могут возникать короткие, преходящие делирнозные эпизоды - больные начинают искать "утерянные вещи", "видят" в палате мелких животных. Наутро указанные эпизоды, как правило, полностью амнезируются.

Необходимо подчеркнуть, что ухудшение состояния обычно сопровождается уменьшением психомоторного возбуждения (что врачами нередко расценивается как улучшение), одновременно с этим нарастает мышечное напряжение, движения становятся угловатыми, походка - семенящей. Отмечается олиго- и брадикинезия. В некоторых наблюдениях имеет место преходящий тремор конечностей, а иногда и всего тела. Однако у большинства больных тремор является лишь этапом и при утяжелении состояния исчезает, а тонус мышц конечностей и симптом зубчатого колеса усиливаются. Выявляется также затруднение глотания (поперхивание), повышаются сухожильные рефлексы, расширяются рефлексогенные зоны. Имеет место снижение, а в части случаев отсутствие брюшных рефлексов.

При неврологическом исследовании обнаруживается сужение зрачков и вялость реакции на свет, временами появляется горизонтальный нистагм. Необходимо отметить, что в этих случаях проверить правильность выполнения пальценосовой пробы и других координационных проб не удается, т. к. больные не понимают, что от них требуется.

Как правило, больные данной группы привлекают внимание врача нелепым поведением, либо тем, что перестают вставать с постели, либо появлением субфебрильной температуры. Отмечается также сальность и гиперемия лица. Кожные покровы и видимые слизистые становятся сухими, повышается АД (сист. 150-160, диаст. 90-100 мм рт. ст.), имеет место тахикардия (110-120 в мин.), тоны сердца приглушаются. В легких выслушиваются единичные сухие и влажные хрипы, обнаруживается ослабление дыхания, уменьшение глубины вдоха (последнее связано с наличием общего напряжения мускулатуры, в том числе и дыхательной). Со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются атония кишечника и запоры.

Необходимо отметить, что в данной группе, несмотря на достаточно выраженные психические отклонения, редко обнаруживаются изменения со стороны печеночных проб. Важно

подчеркнуть, что на этом же этапе появляются нарушения мочеиспускания, а иногда и недержание кала. Наблюдаются также олигурия, увеличение концентрации и удельного веса мочи, появление белка, лейкоцитов, измененных и неизмененных эритроцитов, гиалиновых цилиндров.

Обращают на себя внимание изменения крови: - лейкоцитоз со смещением формулы влево, количество палочкоядерных нейтрофилов доходит до 15-20, периодически появляются метамиелоциты, миелоциты, юные клетки, увеличивается СОЭ, уменьшается количество лимфоцитов. Со стороны свертывающей системы отмечается укорочение времени свертывания крови и увеличение гематокрита. В последующем гиперкоагуляция обычно сменяется гипокоагуляцией, появляются признаки внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови. Обнаруживаются также изменения показателей КОС в виде метаболического ацидоза и изменения ВЭБ - гипернатриплазмия и гипокалиплазмия.

Критический этап при данном варианте осложнений в большинстве случаев длится от 15 до 20 дней. После выхода из критического состояния статус обычно определяется депрессивным синдромом с идеаторной заторможенностью, слезливостью, раздражительностью, чрезмерной утомляемостью.

Несколько реже выход из критического состояния сопровождается обрывом психоза и на первый план выступают явления астении, общей слабости, дисмнестических расстройств. Одновременно с психическим, как правило улучшается и соматоневрологический статус. В этой группе тепретатура обычно редко повышается до фебрильных цифр, однако улучшение соматического состояния происходит медленее, а выравнивание лабораторных показателей наступает к концу 2 недели. Также несколько медленнее улучшаются и неврологические отклонения, дольше других обычно держится крупноразмашистый тремор, в связи с чем больные с трудом выполняют пальценосовую пробу.

В тех случаях когда на критическом этапе заболевания, несмотря на проводимую терапию, не наступает стабилизации состояния нарастают признаки псевдотуморозного синдрома т. е. одновременно с общемозговыми симптомами появляется очаговость виде анизокории, сглаживания носогубных складок, девиации языка и неравномерности сухожильных рефлек-

сов конечностей. В последующем начинают нарастать признаки комы - больные перестают реагировать не только на сильный звук и яркий свет, но и на раздражение слизистой носа. Перкуссия скуловой дуги не сопровождается мимической реакцией, а укол не вызывает защитной реакции. В последующем появляется хоботковый рефлекс и расширяются зрачки, т. е. появляются признаки глубокой комы, вслед за которым наступает летальный исход.

Приводим соответствующую историю болезни.

А.Т.Н. (52 года). Тетка со стороны матери страдала каким-то психическим заболеванием. Мать болела шизофренией, во время одного из стационирований в психиатрическую больницу умерла от инфаркта миокарда. Сведения об отце больной отсутствуют.

Сама больная росла единственным ребенком в семье. В возрасте полутора лет перенесла пневмонию с осложнением в виде воспаления среднего уха. Врачи подозревали менингит, однако в последующем этот диагноз был отвергнут. В дошкольном возрасте воспитывалась дома. По характеру была тихой, спокойной, одиночеством не тяготилась, к другим детям не тянулась. В школу пошла с 7 лет, училась ровно, особого интереса не проявляла ни к одному предмету. Менструации с 12 лет, установились сразу. В 16 лет окончила школу, а затем поступила в текстильный институт. С учебой справлялась легко, но со временем пришла к выводу: что высшее образование не дает никаких преимуществ и через 2 года бросила учебу в вузе. Начиная с этого времени работала санитаркой, затем буфетчицей, а в последствии уборщицей.

Примерно с 20 лет начали отмечаться непродолжительные периоды (10 - 15 дней) пониженного настроения. В эти периоды снижалась работоспособность, начинала залеживаться в постели, появлялось чувство неудовлетворенности окружающей действительностью. Одновременно с этим выявлялась раздражительность, конфликтность. Вместе с тем начала жаловаться на свое здоровье, появилась мнительность , находила у себя различные соматические заболевания, стала изучать популярную медицинскую литературу, занималась самолечением.

В 30 лет после перенесенного тонзилита больная начала полнеть, прибавила в течение года на 12 кг, появилось оволосение на подбородке. Больная обследовалась у невропатолога и терапевта, однако сколь-нибудь значительной патологии выявлено не было. С 32 лет начала последовательно посещать врачей различных специальностей. Заявляла, что в детстве в нее стреляли неизвестные лица, после чего в теле застряли две пули. Требовала у врачей их обнаружения и удале-

ния. Вскоре после осмотра психиатра была стационирована в психиатрическую больницу.

При поступлении: ориентирована в месте и времени правильно. В беседу вступает охотно. Заявляет, что когда ей был год в нее стреляли неизвестные лица. Уверена, что у нее в теле застряли две свинцовые пули - одна в голове, другая в спинном мозге. "Четко" ощущает эти пули и чувствует, что они отрицательно влияют на обмен веществ. Подчеркивает, что когда подпрыгивает, то пули начинают передвигаться и "травмируют кишечник". Доверительно сообщает, что временами принимала различные вычурные позы, дабы "способствовать выходу пуль из организма". Речь непоследовательна, темп ускорен, временами принимает характер речевого напора. Фон настроения снижен, с трудом удается прервать больную и перевести разговор на другую тему. Критика к своему состоянию снижена. Неврологический статус без особенностей. Соматический статус: избыточного питания, ожирение II степени, отмечается усиленный рост волос на подбородке. На глазном дне незначительное сужение артерий.

В течение первых 4 дней залеживалась в постели. Во время обхода вмешивалась в беседу врача с другими больными, подавала неуместные реплики. Во время беседы заявляла что одна из пуль почти вышла из организма, полагает, что на позвоночник надо поставить магнит и пуля "совсем выскочит". Через некоторое время заявляет, что пуля дожны выйти через влагалище. Назначен аминазин - 100 мг внутрь, с последующим увеличением до 175 мг в сутки. На проводимой терапии отмечалось лишь некоторое уменьшение эмоционального напряжения. На 40 день стационирования к аминазину добавлен мажептил 40 мг в сутки. На проводимой терапии постепенно стала более контактной, бредовые идеи активно не высказывала, старалась диссимулировать, однако критика к своему состоянию оставалась сниженой. В последующем была выписана на поддерживающей терапии.

После выписки из больницы большую часть времен проводила дома, старалась помогать матери по хозяйству. Временами состояние ухудшалось - становилась злобной, агрессивной, конфликтной. Обычно ухудшение состояния удавалось купировать в амбулаторных условиях аминазином до 150 мг в сутки. Через полгода после выписки переведена на II группу инвалидности.

В 37 лет состояние больной вновь ухудшилось, стала более агрессивной по отношению к матери, практически постоянно говорила о своих преследователях, прислушивалась к их голосам. В связи с чем была стационирована в психиатрическую больницу.

При поступлении: в беседу вступает охотно, сведения о себе сообщает непоследовательно, формально. Считает что поступила в больницу по ошибке "просто шоферу нечего было делать". По прежнему заявляет, что в детстве в нее стреляли неизвестные лица и с тех пор на кишечнике лежат "кусочки металла". Жалуется, что никто не хочет ее оперировать. Подчеркивает, что иногда металл сильно давит на кишечник и матку. Отрицает данные путевки о наличии голосов угрожающего харктера. Временами к чему-то прислушивается, выражение лица становится тревожным, иногда растерянным. Несмотря на то, что отсутствует критика к своему состоянию и себя больной не считает, против лечения не возражает.

В соматическом статуса отмечается ожнрение II-III степени, оволосение подбородка, предплечий и голеней. Границы сердца расширены влево на 1.5 см (легочное сердце?). Тоны сердца умеренно приглушены. АД 170 и 100 мм рт. ст., тахикардия - 110 в мин., на глазном дне отмечается незначительное суженне артерий. Неврологический статус без особенностей.

Назначения: трифтазин - 40 мг, аминазин - 100 мг внутрь. Указанные препараты больная переносила хорошо, состояние улучшилось. Поведение в отделении было упорядоченным, старалась диссимулировать свои расстройства. Оставалась эмоционально уплощенной, безразличной, отмечалась редукция энергетического потенциала. Через три месяца после стационирования была выписана. В течение последующих 3 лет состояние больной практически не менялось, временами становилась злобной, агрессивной, переговаривалась с мнимыми собеседниками. Изредка посещала диспансер, назначаемые препараты принимала крайне нерегулярно.

В 40 лет вновь была стацноирована в психиатрическую больницу. Причиной поступления послужило развитие у матери больной психотического приступа (сама больная не приспособлена к отдельному проживанию). При поступлении в стационар контакт формальный, ответы на вопросы короткие . Не интересуется ни сроками выписки, ни длительностью пребывания в стационаре. Во время беседы пассивно отрицает наличие голосов.

Неврологический статус без особенностей. В соматическом статусе отмечалось повышение диастолического давления до 90 мм рт. ст. Терапевт трактовал ожирение как следствие полигландулярной эндокринопатии.Было начато лечение галоперидолом - 10 мг и циклодолом - 8 мг. Состояние больной в течение длительного времени оставалось практически без перемен. Временами становилась агрессивной , конфликтной, раздражительной, начинала переговариваться с мнимыми собеседниками. В последующем к проводимой терапии был добавлен мажептил 15 мг внутрь. На указанной терапии состоя-

ние больной несколько стабилизировалось . Реже стали появляться периоды раздражительности с усилением вербальных галлюцинаций. Начала посещать ЛТМ. Однако интереса к выписке из стационара не проявляла, состоянием своей матери, которая лежала в той же больнице не интереловалась. Говорила о ней холодно и сдержано.

В кровн отмечалось незначительное повышение лейкоцитов н сниженне гемоглобина до 54, нмели место анизоцитоз и пойкилоцитоз. Однако самочувствне не менялоось. Появление отклонений в крови терапевтом расценивалось как "реакция на тонзилит". Прн данном поступлении больная провела в стационаре 323 дня. После выписки состояние оставалось без особых перемен.

В течение последующих 9 лет больная стационировалась 4 раза. Причнной поступления обычно служило усиление вербальных псевдогаллюцинаций, которые прнннмали характер угрожающих и начннали определять поведение больиой. В течение этого времени бредовые высказывания начинали принимать все более нелепый характер. Так прн одном из стацноиированнй завляла, что иностранец, который стрелял в нее в детстве в настоящее время проживает в одном из посольств, получает 26 тыс. долларов и оттуда ведет за ней наблюдение. В высказываниях и поведении имелн место стереотипин.

Причнной последнего стационирования послужило неправильное поведение дома, агрессия к родственнникам. В приемном покое жалоб не высказывала, на вопросы отвечала односложно, временами начинала шептать с кем-то переговариваться, шевелила губами, иногда стереотипно покачивалась. Однако наличие галлюцинаторных переживаний отрнцала.

В соматическом статусе отмечено ожиренне II-III стадин, имеет место пупочная грыжа. Отмечено также оволосение подбородка. Во время транспортировки в больннцу, имела место однократная рвота. АД в прнемном покое 130 и 90 мм рт. ст., пульс - 100.

В отделении прн поступленни заявляла, что постоянно прислушивается к "окружающей среде". Сообщила, что окружающая среда говорит "противные вещи". В отделении бездеятельиа, пассивно подчнняема. Начата терапия аминазином 50 мг и галоперидолом 5 мг парентерально.

В течение последующих двух недель состояние больной менялось мало. Большую часть временн оставалась вялой, бездеятельной, продолжала общаться с окружающей средой, ногда неадекватно улыбалась. Через 10 дней после стационирования во время беседы с врачом сообщила, что иастроение стало лучше.

На 12 день стационирования состояние больной ухудшилось, стала раздражительной, конфликтной, появилась бессонница, в связн с чем аминазин увеличен до 200 мг в сутки, получает также галоперн-

дол 3 мг утром внутрь и 10 мг на ночь внутримышечно. На фоне проводимой терапии отмечено однократное непроизвольное мочеиспускание. Большую часть времени больная лежит в постели с закрытыми глазами. Встает с трудом: не знает как пройти в столовую, а затем не знает как вернуться в свою палату, садится на чужую койку. На вопросы отвечает после некоторой задержки, конкретно. Создается впечатление, что больная не понимает некоторые вопросы. Не может правильно назвать число и месяц, однако правильно определяет время года. Не может совершить арифметические действия в пределах ста. Продолжает получать галоперидол и аминазин в тех же дозах. На 30 день терапии отмечается общая скованность, "симптом зубчатого колеса", появился умеренный тремор языка и конечностей. По-прежнему внутри головы слышит женские голоса, однако они слышны "намного хуже". Отмечает ухудшение самочувствия, жалуется на сухость рта. Аппетит подавлен. В течение недели отмечается непроизвольное мочеиспускание. К проводимой терапии галоперидолом и аминазином присоединены тремблекс и пирацетам, циклодол отменен.

На 35 день терапии состояние больной ухудшилось, лежит на спине без движений, на вопросы не отвечает, медленно поворачивает голову в сторону обращающегося к ней врача. Не понимает, что от нее требуют, не может выполнить простые инструкции - высунуть язык, поднять голову, руку (активного негативизма нет). Определяется симптом зубчатого колеса. Отмечается обильное слюнотечение, во время глотания воды поперхивается. Имеет место непроизвольное мочеиспускание. В связи с ухудшением состояния переводится в отделение психореанимации.

При поступлении в отделение: лежит на спине с закрытыми глазами, самостоятельно с вопросами к персоналу не обращается. Отмечается брадикинезия. На сложные вопросы не отвечает, простые инструкции выполняет с трудом. На большинство вопросов отвечает "нет". Не может назвать текущей даты, месяц, год называет правильно. После каждых 2 - 3 вопросов начинает выть. Удается выяснить, что эти звуки издает непроизвольно (имеют насильственный характер). О причине подвывания раздраженно отвечает, что плохо себя чувствует. Речь смазанная, мышечный тонус повышен, поднятая рука застывает в приданном положении. Однако если больной сказать, что руку надо опустить, начинает ее опускать, не расслабляя, толчками. Сухожильные рефлексы (коленные и локтевые) повышены, с расширением рефлексогенных зон. Патологические рефлексы не выявляются. Брюшные рефлексы отсутствуют. Кожные покровы сухие, на руках и ногах имеются мелкие гематомы, отмечаются сальность и гиперемия лица. АД - 160/90 мм рт. ст., пульс - 110, ЧД - 28, дыхание

поверхностное. В крови: эритр. 4000000, лейк. 16000, палоч. 11, бил. общий 0.6, прямого нет, ост. азот крови 22, ЦВД О, гематокрит 54, темп. 38.6 С, данные КОС - метаболический ацидоз.

Больной были отменены нейролептики в течение суток. Начата регидратационная и дезинтоксикационная терапия. Несмотря на это, состояние больной прогрессивно ухудшалось.

На 3 день пребывания в отделении реанимации состояние остается тяжелым, темп. - 38.6° С. Лежит в однообразной позе, на спине. Глаза блестят, устремлены в одну точку, взгляд на беседующем не фиксирует. На вопросы не отвечает. Лицо сальное, гиперемированное. Кожные покровы бледные, отмечается легкий цианоз губ. Реакция зрачков на свет вялая. Тонус мышц и сухожильные рефлексы повышены. Тоны сердца приглушены, ЧСС - 100, пульс ритмичный, слабого наполнения и напряжения. АД - 160/100 мм рт. ст. В течение дня неоднократно имело место возбуждение, ограничивающееся пределами постели. Временами мимика становится галлюцинаторной, руками и ногами совершает нецеленаправленные движения, начинает тяжело дышать, принимает вычурные позы. В крови отмечается увеличение уровня остаточного азота и мочевины, появился прямой билирубин, несмотря на проведение адекватного парентерального питания, уменьшился уровень общего белка крови. Уровень сахара крови остается повышенным, отмечается увеличение количества лейкоцитов до 27000, уменьшение лимфоцитов до 8, СОЭ повышено до 23.

В последующем, несмотря на проводимую терапию состояние больной прогрессивно ухудшалось. На высоте критического состояния присоединилась пневмония, в связи с чем она была переведена на ИВЛ и начала получать массивную антибактериальную терапию. Одновременно с этим отмечались нарушения со стороны свертывающей и противосвертывающей систем крови с развитием ДВС. Прогрессивно нарастали уровни остаточного азота, мочевины и креатинина крови. В крови начал высеиваться стафилококк и на 56 день стационирования, при нарастании сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, больная умерла.

Патологоанатомический диагноз: шизофрения шубообразная, осложнения, связанные с проводимой психофармакотерапией (по клиническим данным), двусторонняя очаговая пневмония, одиночные кортикальные очажки некроза в обеих почках, очажки некроза в печени и коре надпочечников. Геморрагический синдром: рассеянные точечные и пятнистые кровоизлияния в плеврах и паренхиме легких, в слизистой оболочке желудка, под капсулой печени, полосовидные кровоизлияния под эндокардом левого желудочка. Старые кровоизлияния в варолиевом мосту. Нефрозонефрит, увеличение веса печени

и селезенки (печень - 1900 гр, селезенка - 400 гр), миэлоз пульпы селезенки. Гиперплазия костного мозга грудины. Гипертрофия миокарда левого желудочка (сердце - 550 гр). Множественные рассеянные кисты размягчения в подкорковых ядрах обоих полушарий. Нарушение липидного обмена. Атероматоз аорты. Трахеостомия, гнойно-некротический трахеобронхит.

Непосредственной причиной смерти послужила интоксикация, обусловленная септицемией. Обнаруженные на секции изменения в стволе мозга в виде старых очаговых кровоизлияний, по-видимому, являются результатом имевшего место в клинике нейролептического синдрома.

В приведенном случае у больной с наследственной отягощенностью эндогенным заболеванием в 20 лет начали появляться аффективные колебания в виде пониженного фона настроения с раздражительностью, конфликтностью, снижением работоспособности. Одновременно с этим в периоды пониженного настроения появлялись мнительность, сенестопатические ощущения с мыслями о наличии какого-то заболевания.

В 30 лет, после очередного обострения тонзиллита, у больной отмечается значительное повышение веса и оволосения на подбородке без каких-либо других соматических и неврологических отклонений. В 33 года у нее развивается первый очерченный галлюцинаторно-бредовой приступ.

Проводимая терапия оказалась малоэффективной. В дальнейшем, одновременно с усложнением психопатологических расстройств до развития синдрома Кандинского-Клерамбо, отмечается нарастание негативной симптоматики, усиливается редукция энергетического потенциала, более отчетливыми становяться черты дефекта в эмоционально-волевой сфере. Постепенно болезнь все больше преобретает непрерывный характер. При последнем стационировании, на фоне проводимого лечения, одновременно с некоторой редукцией галлюцинаторной симптоматики, улучшения настроения и уменьшения моторного возбуждения начинают появляться признаки осложнения проводимой психофармакотерапии - психофармакологическая энцефалопатия, преимущественно в виде выраженного мнестико-интеллектуального снижения. Несколько позднее происходит присоединение и углубление экстрапирамидных, псевдобульбарных и вегетативных осложнений. Несмотря на отмену психотропных средств и проведение массивной инфузионной терапии, состояние больной про-

грессивно ухудшается. На высоте критического состояния к имеющейся метаболической гипоксии присоединяется дыхательная гипоксия как результат развития двусторонней пневмонии. Примерно в то же время вследствие развития ДВС появляется гемическая гипоксия. На фоне имеющихся расстройств у больной развивается септицемия, которая и явилась непосредственной причиной смерти.

2.2.1.3. Осложнения, проявляющиеся в развитии психоорганического синдрома с ведущими делириозными расстройствами.

В части случаев развития психоорганического синдрома (психофармакологическая энцефалопатия) ведущим расстройством является делирий. Данная разновидность осложнений проявляется преимущественно у мужчин в возрасте от 40 до 60 лет. Интересно, что в этих случаях причиной поступления в общепсихиатрическое отделение обычно служит депрессивный синдром.

Развитие психофармакологической энцефалопатии с ведущим делириозным синдромом, как правило, происходит на фоне одновременного приема средних и высоких доз нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов. Эти эпизоды сопровождаются изменением поведения больных, в связи с чем они сразу же привлекают к себе внимание персонала. Характерной особенностью этих делириозных эпизодов является то, что в их структуре преобладает идеаторный компонент возбуждения, в то время как моторно больные остаются относительно спокойными. Имеющиеся галлюцинаторные и бредовые переживания носят обыденный характер и лишь изредка после делирия развивается онейроидное помрачение сознания с появлением кататонического ступора. Необходимо отметить, что в указанных делириозных эпизодах бред преследования и физического уничтожения является преходящим, занимает второстепенное положение и не определяет поведения больиого. Следует также указать на отсутствие преобладающего тревожного фона настроения и нарастания страха. Более того, практически не иаблюдается целостная картина делирия.

Помимо психических осложнений здесь также имеют место и неврологические и соматические проявления. В отличие от больных предыдущей группы, при возникновении психоорганического синдрома с ведущим делириозным компонентом не наблюдается задержка мочи. Имеющиеся неврологические расстройства не сопровождаются выраженным повышением тонуса поперечнополосатой мускулатуры. Реже отмечаются нарушения глотания и поперхивания. Однако чаще наблюдается тремор конечностей. В противоположность предыдущей группе со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается снижение АД, со склонностью к коллаптоидным состояниям.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы в данной группе практически не отличаются от таковых в предыдущей.

Среди указанных больных, при утяжелении клинической картины заболевания, на первый план выступают гемодинамические нарушения в виде общей обезвоженности организма, снижения ЦВД и увеличения гематокрита.

Делириозные эпизоды в среднем длятся до 5 суток. Затем в первой половине дня отмечаются светлые промежутки, во время которых у больных восстанавливается ориентировка в ситуации и месте. Но по-прежнему имеет место дезориентировка во времени. Во второй половине дня и ночное время вновь возникают делириозные эпизоды. В последующем, на 10 - 12 день делириозные эпизоды исчезают и на первый план выступают глубокая астения, слабость, раздражительность, слезливость. Одновременно с этим явления фиксационной амнезии выражены значительно меньше, чем у других больных данной группы.

Приводим соответствующее наблюдение.

Б.А. Л., 44 года. Наследственность не отягощена, в дошкольном возрасте воспитывался дома. Рос болезненным, физически ослабленным. До 7 лет семь раз перенес пневмонию. Переболел многими детскими инфекционными заболеваниями. После скарлатины (7 лет) возникли осложнения в виде пиелонефрита и ревмокардита. В связи с частыми болезнями был замкнутым, стеснительным, избирательно общительным, "имел комплекс неполноценности". Вместе с тем плохо переносил одиночество. Учился неровно, в связи с чем дублировал 9 класс. В 18 лет окончил школу и поступил на юридический факультет МГУ. Учился хорошо, хотя без особого увлечения. С товарищами

поддерживал ровные отношения, друзей не было. После окончания университета поступил на работу в отделение милиции, где проработал 4 года следователем. С работой справлялся хорошо, однако она не приносила морального удовлетворения. В 28 лет женился. Сразу же после свадьбы начались конфликты. Как считает больной, жена оказалась "другим человеком". Через три года женился повторно.

Начиная с 40 лет отмечал появление колебаний настроения - временами возникала тоска и тревога за свое будущее. Такие периоды обычно длились от одной до трех недель, но в ту пору эти состояния рассматривал как естественную реакцию на очередные "неурядицы на работе".

Однажды утром (43 года) проснувшись, почувствовал как "навалилась апатия". Не мог встать с постели. На 2 день наоборот, не мог лежать, "зудели ноги". Мир стал безразличным, появилось ощущение пустоты, мысли обрывались, не мог о чем-либо думать последовательно. В этот же день был осмотрен дежурным психиатром и госпитализирован.

При поступлении: на беседу идет охотно, передвигается мелкими шажками. Садится после приглашения, но не может оставаться в одном положении. Жалуется на пониженное настроение, отмечает, что состояние изменилось резко, в один день. Подчеркивает, что оно весьма необычное. Не может ни о чем думать. Вместе с тем подчеркивает, что оно ему нравится, нет желания думать, "не хочу впускать в себя впечатления, ощущения, мысли". Жалуется также на то, что не может найти удобного для себя положения; "лежать не могу - ноги зудят, встаю - ноги как ватные". О своем состоянии говорит монотонным голосом, но темп речи ускорен, мимика бедная, скорее безразличная.

Проводилась следующая терапия: пиразидол 100 мг, этаперазин 40 мг, аминазин 50 мг, циклодол 6 мг внутрь в сутки. В последующем больной был переведен на френолон 15 мг, стелазин 15 мг, тизерцин 50 мг, мелипрамин 100 мг в сутки. На фоне проводимого лечения состояние больного постепенно улучшалось, настроение выровнялось, стал более активным, перестал жаловаться на безразличие, исчезли обрывы мыслей. Но тем не менее по-прежнему оставался малоинициативным. В таком состоянии, через 92 дня после стационирования был выписан.

После выписки в течение 10 дней состояние было удовлетворительным. Затем нарушился сон - засыпал с большим трудом, часто просыпался от тревожных и устрашающих сновидений. Вновь был осмотрен психиатром и повторно стационирован.

При поступлении: вял, заторможен, гипомимичен, настроение снижено, жалуется на подавленность. Неохотно описывает свое со-

стояние. Одновременно с этим старается себя представить в лучшем виде, диссимулирует, подчеркивает, что не понимает почему его направили в больницу. Начата терапия аминазином 50 мг внутрь на ночь. Через неделю состояние больного вновь ухудшилось. Появился страх, начал испытывать слуховые галлюцинации, заявлял о том, что его зовут родственники, подбегал к двери, просил разрешить переговорить с мнимыми посетителями. Затем внезапно успокоился и обреченным голосом сказал: "Меня должны убить". В связи с изменением психического статуса доза аминазина увеличена до 75 мг в сутки в/м, а через неделю до 100 мг в сутки. На фоне проводимой терапии состояние больного несколько улучшилось. Но оставался пассивным, малообщительным, бездеятельным. Была продолжена терапия галоперидолом 20 мг в сутки в/м. Далее был присоединен амитриптилин с постепенным наращиванием дозы до 150 мг в сутки внутрь. Через 3 месяца амитриптилин был заменен на мелипрамин до 75 мг в сутки внутрь. Была определена II группа инвалидности и на 359 был день выписан.

После выписки продолжал залеживаться в постели, на просьбу жены заняться каким-нибудь делом начинал угрожать суицидом. Через 10 дней после выписки с суицидальной целью выпил неопределенное количество психотропных средств. Был доставлен в Институт скорой помощи, а оттуда переведен в психиатрическую больницу.

При поступлении: вял, сонлив, заторможен. Амнезировал свою суицидальную попытку, не может объяснить ее причину. Склонен к рассуждательству, мышление непоследовательное, аморфное. О своих предыдущих стационированиях рассказать ничего не может. В последующем состояние больного улучшилось, стал более активным, принимал участие во внутриотделенческой трудотерапии, читал художественную литературу. Тем не менее оставался эмоционально тусклым, в отделении держался малозаметно, с просьбами к врачам и персоналу не обращался.

В стационаре получал амитриптилин - 100 мг, сонапакс 60 мг, эленнум 30 мг внутрь в сутки.

Жена больного в беседе с врачом сообщила, что она намерена создать другую семью и в выписке больному отказала. Больной, узнав об этом, после посещения библиотеки в отделение не вернулся.

В течение последующих 2 лет больной лекарства не принимал, жил на даче у своих знакомых, работал по договору - читал лекции. Затем вновь был стационирован в психиатрическую больницу. При поступлении соматоневрологический статус без существенных отклонений от нормы. Психический статус: возбужден, многословен, речь временами приобретает характер монолога. Свое стационирование считает недоразумением. Мышление непоследовательное, рас-

плывчатое. С одной стороны, больной утверждает, что он не должен находиться в больнице, так как он здоров, с другой - считает, что "нужно подлечиться", согласен принимать психотропные средства. Указывает также, что ему необходимо снять группу инвалидности, выписаться из больницы и приступить к работе.

Начал получать амитриптилин - 150 мг, сонапакс 40 мг, циклодол 4 мг в сутки внутрь. На фоне проводимой терапии постепенно выровнялось настроение, поведение стало упорядоченным, начал посещать лечебно-трудовые мастерские. Однако дальнейшего улучшения состояния не последовало. На первый план в клинической картине заболевания выступала вяло апатическая депрессия на фоне выраженного процессуального дефекта в волевой сфере.

В последующем количество амитриптилина было увеличено до 200 мг. Через 3 дня после увеличения дозы амитриптилина состояние больного внезапно изменилось. Вечером появилась растерянность, стал "ловить мышей". Повысилась температура до 37.3° С, пульс - 108, АД 90/60 мм рт. ст. В связи с ухудшением состояния был переведен в отделение психореанимации.

При поступлении: лежит в постели с закрытыми глазами, временами на лице появляется выражение тревоги, страха. Внезапно открывает глаза, пытается встать с постели, однако моторное возбуждение ограничивается ее пределами. При обращении по имени открывает глаза, старается фиксировать взгляд на беседующем с ним враче. Правильно определяет свое местонахождение, однако не может назвать профиль учреждения и номер отделения. Дезориентирован во времени, речь ускорена, временами невнятна. С трудом удается разобрать некоторые слова, перебирает край одеяла. Иногда рассматривает постельное белье, что-то стряхивает, старается заглянуть под кравать, временами повторяет слова " ползут...исчезли".

Соматический статус: кожные покровы сухие, лицо гиперемировано, видимые слизистые сухие, язык обложен коричневатым налетом, глотание затруднено. Вены спавшиеся. Тоны сердца приглушены, ЧСС 110, АД 140/80 мм рт. ст., в легких дыхание ослабленное, но частота дыхания 14, живот вздут.

Неврологический статус: отмечается тремор пальцев рук, сухожильные рефлексы оживлены, тонус мышц конечностей повышен.В крови обращает внимание палочкоядерный сдвиг, снижение количества лимфоцитов 9, увеличение СОЭ до 37, появление метамиелоцита и 2 миелоцитов. Отмечается также снижение ЦВД до нуля, гематокрит 55, имеет место незначительное повышение остаточного азота и мочевины, без увеличения уровня креатинина крови. Выявлен субкомпенсированный метаболический ацидоз.

На 3 день после поступления диагностирована левосторонняя пневмония. Начала нарастать одышка. К проводимой терапии были добавлены антибиотики. В течение последующих 2 дней состояние больного постепенно улучшалось. Появилась ориентировка в месте и времени, амнезировал перевод в отделение реанимации, не помнит также свои психопатологические переживания, имевшие место в первые дни пребывания в отделении. Многие события из своей жизни вспоминает с трудом, старается во время беседы так отвечать на вопросы, чтобы не было заметно ухудшение памяти; склонен к рассуждательству, мышление непоследовательное. Временами создается впечатление, что больной не понимает задаваемых вопросов, старается ответить общей фразой. Иногда во время беседы на глаза наворачиваются слезы. Но слезливость не сопровождается выраженной эмоциональной реакцией сопереживания.

В течение последующих 2 - 3 дней улучшилась память, стал более активным, живым, эмоционально адекватным. Разрешилась имевшая место пневмония. Через неделю после поступления больной был возвращен в общепсихиатрическое отделение.

В представленном случае у больного с шубообразной шизофренией на фоне проводимой терапии, при очередном увеличении доз развилось осложнение проводимой психофармакотерапии преимущественно в виде психических осложнений. Они проявлялись психофармакологической энцефалопатией с ведущим делириозным эпизодом. Особенностью данного случая является то, что после увеличения доз ухудшение состояния было отмечено только при появлении делириозного эпизода (т. е. остались практически не замеченными явления мнестико-интеллектуального снижения и недержания аффекта). Наличие энцефалопатии, помимо делириозного эпизода, доказывается и тем, что при обратном развитии экзогенного психоза отмечается ухудшение памяти, недопонимание задаваемых вопросов, а также недержание аффекта в виде слезливости.

Весьма интересным представляется вопрос о времени возникновения пневмонии. Можно предположить, что пневмония возникла раньше, чем она была диагностирована, и тогда делириозные эпизоды следовало бы расценить как следствие двух вредностей: 1. Как результат индивидуально высокой реактивности организма на проводимое лечение психотропными средствами и 2. Как результат левосторонней пневмонии. Однако при осмотре терапевтом не были обнаружены

признаки дыхательной недостаточности, на что указывает, помимо результатов физикального исследования, отсутствие тахикардии и тахипноэ, ЧД - 14. Кроме того, по результатам исследования КОС нельзя было говорить о смешанном и тем более о дыхательном ацидозе. Таким образом, наиболее вероятным представляется присоединение пневмонии к психофармакологической энцефалопатии с ведущим делириозным синдромом.

2.2.2. Тяжелые осложнения, протекающие преимущественно с неврологическими расстройствами

Как отмечалось ранее, в части случаев тяжелые осложнения проявляются в неврологической сфере. Необходимо сказать, что у данной категории больных выявляются и психические расстройства, однако именно неврологические расстройства определяют тяжесть клинической картины заболевания и в первую очередь определяют терапевтическую тактику.

В данной группе на терапии такими нейролептиками, как галоперидол, аминазин, мажептил (в средних и высоких дозах), возникают неврологические осложнения преимущественно в виде экстрапирамидных расстройств. На начальных этапах терапии наряду с психической заторможенностью отмечается уменьшение имеющегося моторного компонента возбуждения, но не за счет уменьшения напряженности аффекта, а за счет развития и усиления мышечного гипертонуса с нарастанием олиго- и брадикинезии.

Необходимо отметить, что имеющиеся в начале терапии психотропными средствами тремор конечностей и неусидчивость уменьшаются, и больные перестают на них жаловаться до того момента, пока они не появляются вновь на более поздних этапах.

Одновременно с нарастанием мышечного тонуса, смазанности речи, больные начинают жаловаться на плохое самочувствие, вялость, "усталость". Как правило, они самостоятельно не высказывают обеспокоенности состоянием своего здоровья и лишь при длительной беседе выясняется, что появилось ощущение зябкости и чрезмерной утомляемости.

Следует подчеркнуть, что тремор, который появляется повторно на более поздних этапах развития осложнений, возникает на фоне имеющегося нарушения координации движений, в то время как тремор конечностей, возникающий на начальном этапе, указанными нарушениями не сопровождается.

Паралельно с экстрапирамидными расстройствами отмечается подавление спонтанных побуждений и, что самое главное, отмечается подавление витальных функций - чувства жажды и голода. Нарастают также и псевдобульбарные расстройства в виде смазанности речи, нарушения глотания и поперхиваний. В связи с ограничением экскурсий грудной клетки, в силу увеличения тонуса дыхательной мускулатуры, затрудняется дыхание, подавлялся кашлевой рефлекс и возникает угроза развития застойной и обтурационной пневмонии.

Имеющиеся расстройства усугубляются выраженными вегетативными осложнениями в виде уменьшения количества выделяемой слезной жидкости, лицо становится сальным, гиперемированным, появляется сухость видимых слизистых и кожи, язык покрывается коричневатым налетом. В связи со спазмом сфинктера и атонией мочевого пузыря затрудняется мочеиспускание. В отличие от больных с фебрильными приступами вегетативные расстройства при осложнениях практически с самого начала приобретают стойкий характер, а проявления противоположных эффектов не наблюдается.

В данной группе со стороны сердечнососудистой системы отмечаются как брадикардия (вследствие удлинения внутрисердечной проводимости), так и тахикардия. Кроме того, у большинства больных выявляется повышение как систолического, так и диастолического давления. Однако указанное повышение давления не обусловлено истинным повышением тонуса сосудистой стенки или необходимым учащением работы сердца в связи с уменьшением ОЦК. Оно является следствием "механического" повышения тонуса сосудов в результате чрезмерного напряжения мышц всего тела. Следует также отметить, что иногда имеет место незначительное повышение температуры, не связанное с какой-либо четко очерченной патологией.

Также как и в предыдущей группе, внимание врачей к больным привлекается лишь тогда, когда они залеживаются в

постели, не могут себя обслужить, появляются непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

Улучшение состояния больных с ведущими неврологическими осложнениями отмечается уже в течение первых 2 - 3 суток. Скованность мышц, которая нередко ошибочно расценивается как ступор, уменьшается и экстрапирамидные расстройства приобретают характер выраженного тремора. Одновременно с уменьшением мышечного напряжения становится более свободным дыхание (вследствие снижения мышечного напряжения). Ослабевают и вегетативные проявления осложнений - исчезают сальность и гиперемия лица, менее выражены нарушения микроциркуляции - синюшность кожных покровов, акроцианоз. Больные вновь начинают контролировать мочеиспускание и дефекацию, а в последующем исчезает и задержка мочи.

Необходимо отметить, что появление тяжелых экстрапирамидных расстройств критического регистра не влияет на дальнейшее течение психоза, и после улучшения состояния вновь на первый план в клинической картине заболевания выступает тот же синдром, который имел место до ухудшения.

Приводим соответствующее наблюдение.

К.И.А., 19 лет. Наследственность не отягощена. В дошкольном возрасте перенес детские инфекции без осложнений. В развитии от сверстников не отставал. В школу пошел своевременно. Учился посредственно, с одноклассниками поддерживал ровные отношения. После окончания 8 класса пытался поступить в ДОСААФ, чтобы в последующем стать мотогонщиком, но не прошел медицинскую комиссию (причину назвать не смог). Тяжело переживал неудачу. Резко изменился по характеру, стал угрюмым, необщительным, часами лежал в кровати, ни к чему не проявлял интереса, в школе снизилась успеваемость. Окончил 10 классов. В год окончания школы был призван в ряды Советской Армии, где с первого дня службы обратил на себя внимание своим неправильным поведением. В течение первого месяца настроение было пониженным, производил впечатление нелюдимого, недоброжелательного человека. Через месяц после призыва в армию (19 лет) состояние изменилось остро. Находясь в бане, внезапно возбудился, стал громко петь, танцевать, не замечал товарищей. Одевшись проследовал в казарму, где начал показывать фокусы, не обращая внимание на присутствие старших по званию. Во время осмотра врачом части сообщил, что внутри головы слышит мужской голос, который ему приказывает идти на работу, петь и веселить окружающих. В таком состоянии был стационирован в

психиатрическую больницу. При поступлении контакту недоступен. Приглашенный в кабинет сидит на стуле покачиваясь, закрыв глаза. Речь смазанная, невнятная. Ни на один вопрос невозможно получить ответ. При привлечении внимания удивленно рассматривает окружающих. Временами на лице появляется неадекватная улыбка, создается впечатление, что больной к чему-то прислушивается. Затем внезапно вскакивает и начинает отжиматься от пола. Также внезапно вновь садится на свое место. Во время получасовой беседы удалось выяснить лишь имя и фамилию больного. Соматический и неврологический статус без особенностей.

Начато лечение аминазином (50 мг в/м) и галоперидолом (5 мг в/м) в сутки. На 2 день терапии наблюдается коллаптоидное состояние. Временами имеет место психомоторное возбуждение, выкрикивает слова, зовет кого-то по имени, высказывания непоследовательны, отрывочны. Увеличен галоперидол до 60 мг в сутки, назначен тизерцин - 100 мг в/м в сутки, аминазин отменен. Вечером второго дня отмечалось сведение мышц конечностей. В связи с этим галоперидол уменьшен до 20 мг в/м, тизерцин отменен. Указанную терапию больной получал в течение 11 дней. В отделении большую часть времени проводил в постели, ни с кем не общался. Временами пытался встать с постели, повернуться на другой бок, однако это ему не удавалось.

На 12 день терапии повышается температура до 37 С, лицо становится сальным гипомимичным. Во время передвижения по отделению походка шаркающая. Продолжает получать ту же терапию.

На 15 день поступления состояние средней тяжести, лежит на спине, запрокинув голову назад, дыхание хриплое, губы запекшиеся. Беспокоен, перебирает руками край одеяла, поднятая рука застывает в приданном положении, тонус мышц повышен, при попытке напоить поперхивается. Контакту практически не доступен, с трудом называет свое имя. Отмечается сильное слюнотечение. Имеет место влажный кашель, хрипов нет. Температура 37.7° С.

На 17 день терапии после осмотра дежурного врача переводится в отделение психореанимации.

При поступлении: лежит на спине в неудобной, неестественной позе, кожные покровы и видимые слизистые сухие, периодически отмечается гиперемия верхней части туловища, одновременно с этим усиливается сальность лица, гиперемия спонтанно исчезает. При обращении по имени старается фиксировать взгляд на беседующем с ним враче. С большим трудом называет свое имя, при попытке что-то сказать появляется и усиливается тремор головы, а затем всего тела. На простые вопросы отвечает после некоторой задержки, односложно, речь смазана, с трудом выговаривает отдельные слова. При неод-

нократной просьбе пытается высунуть язык, но выдвигает его только до зубного ряда, отмечается тремор языка. С большим трудом поднимает руку, движения порывистые, отсутствует плавность. Рука долго сохраняет приданное положение, но активного негативизма нет.

Реакция зрачков на свет вялая, оскал проверить не удается. Тонус мышц конечностей повышен, при попытке сжать руку в кулак наблюдается усиление тремора конечностей. Сухожильные рефлексы (коленные и локтевые) повышены, отмечается расширение рефлексогенных зон. В соматическом статусе наблюдается усиление слюноотделения, накапливающуюся во рту мокроту не сплевывает, изредка отмечается поперхивание слюной. При попытке напоить больного водой возникает кашель. Тоны сердца приглушены. АД 140/80 мм рт. ст., пульс 100. В легких дыхание ослаблено, в большей мере вследствие ограничения подвижности дыхательной мускулатуры (как проявление нейролептической интоксикации). В крови отмечается снижение количества лимфоцитов до 2, СОЭ 21, гематокрит 50, незначительно повышены остаточный азот и мочевина Имеет место олигурия. Ц.В.Д. снижено до О.

Больному начата инфузионная регидратационная и детоксикационная терапия, введен в/м тремблекс. В течение суток нейролептики отменены. В последующем, в связи с тяжестью состояния, больному проведена ЭГ. Во время проведения ЭГ отмечалось повышение температуры до 38.5° С, одновременно с этим имел место тремор в течение 10 минут. В последующем в течение 6 - 12 часов температура постепенно снизилась до 37.2° С. Состояние больного на фоне проводимой терапии значительно улучшилось, нормализовались показатели свертывания кови, приблизилось к норме Ц.В.Д., уменьшились неврологические экстрапирамидные проявления осложнений. Дыхательные движения стали более глубокими и свободными. Аускультативно дыхание стало приближаться к везикулярному, исчезло поперхивание, лучше откашливает мокроту. Движения стали более плавными и точными, уменьшилась угловатость. Появилось желание передвигаться. Хотя и продолжает лежать на спине, но его поза естественная. Начал самостоятельно переворачиваться. Увеличилась сила мышц. Активные движения в суставах конечностей не ограничены. Кожные покровы приобрели обычный тургор и эластичность. Уменьшилась сальность лица, исчезла гиперемия. Однако попрежнему остается несколько повышенным тонус мышц конечностей, имеет место некоторое оживление сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон.

Речь стала более четкой, менее смазанной, удается разобрать почти все слова. Однако по-прежнему большинство ответов корот-

кие, конкретные. Во время беседы жалуется на свое соматическое неблагополучие, несколько быстрее стал темп речи (приближаясь к норме). Заявляет, что находится в больнице, но не может точно определить дату, хотя правильно называет месяц и год. Заметно астенизирован, устает даже после 2 -3-х фраз.

В последующем клиническая картина заболевания по-прежнему определялась расстройствами имеющими место еще до начала развития осложнения проводимой терапии. Ухудшение состояния не оказало существенного влияния на структуру дальнейшего развития психоза в целом.

2.2.3. Тяжелые осложнения, протекающие преимущественно в виде соматических расстройств

В данной группе ухудшение состояния обычно начинается с быстрого повышения температуры до фебрильных цифр. В легких на фоне ослабленного дыхания начинают выслушиваться разнокалиберные хрипы, имеет место одышка. Снижается как систолическое, так и диастолическое давление, появляются начальные признаки сосудистой недостаточности. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечается увеличение печени, появление прямого билирубина, атония кишечника, запоры. Наблюдается также олигурия, увеличение количества лейкоцитов, появление измененных и неизмененных эритроцитов в моче. Нарастают остаточный азот, мочевина и креатинин крови. Т. е. появляются признаки почечной недостаточности. Отмечаются также признаки выраженного эксикоза.

В группе с преобладанием соматических расстройств улучшение состояния обычно наступает в той же последовательности, что и в предыдущей. Здесь проявляется известная тенденция - ухудшение психического статуса при улучшении соматоневрологического состояния. Т. е. после исчезновения неврологических и соматических растройств, в клинической картине заболевания вновь выступают те же психические расстройства, которые имеют место до возникновения критического состояния, с той лишь разницей, что отмечается также общая астения, слезливость, раздражительность.

Приводим соответствующее наблюдение.

Р. П. А., 24 года. Наследственность не отягощена, родился в срок, рос молчаливым, замкнутым, неразговорчивым, к другим детям

не тянулся. Предпочитал играть один. Рано научился читать. В школу пошел своевременно, учился удовлетворительно. С 6 класса начал увлекаться математикой, много внимания уделял решению задач, стал более прилежным, принимал участие в олимпиадах. В 8 классе был переведен в математическую школу. После окончания школы сразу же поступил в МФТИ. В начале учеба в институте не нравилась, лекции казались малоинтересными, а экзамены представлялись "тяжелыми стрессами". Однако с программой справлялся. С 20-летнего возраста без видимых внешних причин появилась раздражительность, начал отмечать, что по утрам настроение снижено, ничего не хотелось делать, к выполнению повседневных обязанностей приходилось прикладывать больше усилий, чем раньше. Одновременно с этим стал более критично относиться к товарищам по институту. Кругом видел "жульничество". Приходилось больше внимания уделять учебе. Появилась медлительность, нерасторопность. Такое "необычное, угнетенное состояние" длилось 7 - 8 месяцев, затем стал более общительным, "пришло новое понимание вещей".

Через год состояние вновь ухудшилось. Снизилось настроение, появилась подавленность. Перестал понимать прочитанное, ухудшился сон. По утрам ощущал "тяжесть на сердце". Все казалось мрачным, а будущее - малоперспективным и безрадостным. Решил резко изменить свою жизнь - бросил институт. В дальнейшем больной по настоянию родственников был стационирован в психиатрическую больницу. В течение месяца состояние оставалось без существенных перемен, на первый план в клинической картине заболевания выступал депрессивный синдром с идеаторной и моторной заторможенностью. Понижение настроения, как правило, сопровождалось усилением тревоги. На фоне проводимой терапии (аминазин до 50 мг, амитриптилин до 100 мг внутрь в сутки) в течение месяца состояние улучшилось, и через 44 дня больной был выписан.

Осенью того же года состояние вновь ухудшилось. Нарушился сон, усилились опасения по поводу благополучной защиты диплома. В этот период начал амбулаторно получать модитен-депо, амитриптилин. Несмотря на проводимую терапию, сон оставался тревожным, с трудом засыпал, просыпался рано, невыспавшимся. К проводимой терапии был добавлен лепонекс 25 мг в сутки. Состояние больного несколько стабилизировалось, улучшился сон, настроение выровнялось. Защитил диплом, приступил к работе в вычислительном центре. С работой справлялся, но постоянно беспокоила собственная неопытность. В 23 года был направлен военкоматом на стационарное обследование. Поставлен диагноз психопатии. За время пребывания в отделении состояние больного практически не менялось. После выписки из больницы амбулаторно продолжал принимать нейролепти-

ки. Больной отмечал, что при попытке уменьшить дозу лепонекса, вновь возникала тревога, появлялись опасения, что, как и прежде перестанет понимать прочитанное, казалось, что "путаются мысли, голова пустая", в связи с чем был стационирован в психиатрическую больницу. При поступлении выглядел сонным, глаза полуоткрыты, речь смазанная, жалуется на общую слабость, сухость полости рта. Говорит медленно. Жалуется на то, что изменилось "самоощущение", стал другим, высказывает опасения, что "слабость останется на всю жизнь". Хотя субъективно жалоб на тревогу не высказывал, взгляд оставался тревожным. В соматическом и неврологическом статусах отклонения от нормы не обнаружены.

В отделении начал получать галоперидол - 18 мг, трифтазин - 100 мг, амитриптилин - 100 мг, лепонекс - 100 мг в сутки. В течение 5 дней от начала терапии состояние больного улучшилось, начал говорить о том, что тревога исчезла. В беседе стал более акивным. Перестал жаловаться на "пустоту в голове".

На 7 день вновь усилилась тревога, аозбужденно ходил по отделению, по-прежнему высказывал опасения по поводу усиления общей слабости. Повысилась температура до 39.2° С. В крови отмечалось увеличение количества лейкоцитов, появились юные клетки. В моче был обнаружен белок, единичные лейкоциты и эритроциты, гиалиновые и зернистые цилиндры. Был выставлен диагноз токсической нефропатии. В связи с чем был переведен в отделение психореанимации. При поступлении ориентирован в месте правильно, во времени частично. Жаловался на плохое самочувствие, указывал что больше всего беспокоит тревога. Опасался, что вновь возникнет состояние, во время которого не сможет понять прочитанное.

Одновременно с этим отмечает наличие рассредоточенности мыслей, подчеркивает, что временами ему трудно понять задаваемый вопрос, поэтому отвечает расплывчато, надеясь, что окружающие его поймут. Жалуется, что с "утра трясутся руки" и когда обращает на это внимание, тремор усиливается. Временами усилием воли старается подавить его, однако через 20 - 30 секунд тремор возникает вновь. Постоянно мысли сосредоточены на гиперкинезах. На вопросы отвечает сразу, но иногда невпопад. Однако, поняв несуразность ответа, сам себя поправляет, сославшись на то, что "не подумал". Темп речи ускорен, на одном дыхании старается выговорить как можно больше слов. Речь смазана. Временами совершает непроизвольные движения руками и ногами, сгибая их в локтевых и коленных суставах. Иногда выгибает спину, приподнимает таз. Сухожильные рефлексы оживлены, тонус мышц конечностей повышен, сила сохранена. Конвергенция неустойчивая, реакция зрачков на свет вялая, отмечается тремор языка.

Соматический статус: кожные покровы сухие, лицо сальное, дермографизм - красный, устойчивый, с четкими краями. В легких дыхание ослабленное, влажные хрипы справа, ЧД- 26, АД - 140/90 мм рт. ст., ЧСС - 100 - 110. При пальпации живота отмечается болезненность в области правой реберной дуги. В крови: лейк. - 25000, лимф. - 5, палочк. - 25, метамиэлоцит - 1, миэлоцит - 1, СОЭ - 51. Отмечается также увеличение общего азота, мочевины и креатинина крови. Гематокрит 51, время свертывания крови (по Сухареву) - начало 2.5, конец 3.1, Ц.В.Д. - 5 мм вд. ст. В моче отмечается появление белка, измененных и неизмененных эритроцитов и лейкоцитов, гиалиновых и зернистых цилиндров.

Больному начата инфузионная регидратационная и дезинтоксикационная терапия. Нейролептики отменены. На 4 день исчез крупноразмашистый тремор конечностей, значительно уменьшился тремор языка, увеличился объем дыхательных экскурсий (уменьшилось напряжение дыхательной мускулатуры). Тонус мышц конечностей начал приближаться к норме. Менее выражены вегетативные проявления осложнений. В течение последующих 2 суток нормализовалось Ц.В.Д., уменшились нарушения микроциркуляции, улучшились показатели свертываемости крови. Вместе с тем, по-прежнему стойкими оставались изменения, отражающие токсическое поражение почек. И лишь на 20 - 25 день указанные показатели постепенно начали нормализоваться.

Необходимо отметить, что после исчезновения осложнений структура психопатологических расстройств не изменилась.

2.2.4. Тяжелые осложнения, протекающие в виде токсико-аллергической реакции

Тяжелые осложнения в виде токсико-аллергической реакции возникают крайне редко. Мы наблюдали всего 4 случая (муж. - 1, жен - 3), 2 из которых окончились летальным исходом. Представляется целесообразным рассмотреть эти случаи подробно, так как они наиболее тяжело подаются терапии.

В первом случае больная, страдающая шизофренией на протяжении 10 лет, злоупотребляла алкоголем. Однако четких данных, указывающих на формирование алкогольного абстинентного синдрома или других признаков алкоголизма, выявлено не было. За две недели до поступления в стационар у больной развился галлюцинаторно-бредовой приступ. Принимала по назначению врача галоперидол, но без эффекта, в связи с чем была стационирована. На 2 день у больной раз-

вился экзогенный делирий, который как по структуре, так и по тематике был близок к алкогольному. На 3 день ориентирована в месте, по-прежнему дезориентирована во времени. Оставались актуальными галлюцинаторно-бредовые переживания экзогенного характера. В тот же день на фоне психотропной терапии галоперидолом и аминазином, во время в/в капельного введения витаминов группы "В" появился озноб, температура повысилась до 39.6° С, однако АД оставалось стабильным. В связи с повышением температуры в/в были введены анальгин и пипольфен, после чего внезапно упало давление, пульс не определялся. Появилась ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига, левая глазная щель стала больше правой. После дополнительного введения полиглюкина и преднизолона АД стабилизировалось на цифрах 90/60 мм рт. ст. В последующем больная была переведена в отеделние психореанимации. При переводе состояние определялось как сопорозное. В крови отмечалось появление юных клеток, резкое увеличение па-лочкоядерных клеток - 44 (!), снижение лимфоцитов до 6, лейкоцитоз 125000, появился прямой билирубин. Вместе с тем уровень остаточного азота и мочевины не изменился. На 4 день количество лимфоцитов возросло до 43, увеличилось СОЭ, а количество лейкоцитов снизилось до 8800, количество палочкоядерных клеток уменьшилось до 9, юные клетки не определялись.

Данное состояние было расценено как токсико-аллергическая реакция немедленного типа действия на введение физиологического раствора и витаминов группы "В", а в последующем - анальгина и пипольфена на фоне введения нейролептиков (аминазина и галоперидола). В дальнейшем на фоне симптоматической десенсибилизирующей терапии состояние больной улучшилось.

Второй больной, страдающий шубообразной шизофренией, ранее неоднократно лечился в психиатрической больнице из-за обострений. Настоящее стационирование также было связано с развитием острого бредового приступа. В общепсихиатрическом отделении получал аминазин, амитриптилин - в средних дозах. Состояние на проводимой терапии улучшилось, больной начал включаться в трудовые процессы, появилась относительная критика к своему состоянию. Через месяц после поступления оно вновь ухудшилось, больной внезапно

стал тревожным, застывал в однообразной позе, мимика стала галлюцинаторной, на вопросы не отвечал, просил застрелить его. Вечером того же дня был введен галоперидол 10 мг в/м. Через 2 часа наблюдались два судорожных припадка, после которых больной в себя не приходил. Кожа и видимые слизистые были бледными, зрачки равномерно расширены, вяло реагировали на свет, корнеальные рефлексы отсутствовали. Появился положительный симптом Кернига. При люмбальной пункции жидкость вытекала струей. Через час после припадка появились гиперсаливация и бронхорея, ЧД возросла до 26 - 28. В легких появилась масса разнокалиберных хрипов. Отмечалась тахикардия. На ЭКГ определялись признаки гипокалиемии. Имела место задержка мочи с неполным опорожнением мочевого пузыря. Обращало также на себя внимание и то, что, несмотря на выделение в течение суток около двух литров мочи, гематокрит оставался без изменений. Последнее указывает на то, что одновременно со снижением ОЦП имело место резкое снижение общего количества форменных элементов крови.

В последующем, на фоне проводимой симптоматической и десенсибилизирующей терапии, состояние постепенно улучшилось и на 10 день больной был возвращен в общепсихиатрическое отделение.

В 3 случае больная, страдающая шубообразной шизофренией, в течение 5 лет неоднократно лечилась в психиатрической больнице. Настоящее стационирование было связано с развитием галлюцинаторно-бредового приступа. В общепсихиатрическом отделении получала мажептил - 10 мг в/м, галоперидол - 5 мг в/в капельно. Одновременно с галоперидолом капельно вводились панангин, витамины группы " В", пирацетам, коргликон, инсулин 8 ед. На 4 день поступления во время очередного в/в капельного введения вышеперечисленных препаратов внезапно упало давление - 50/20 мм рт. ст., резко повысилась температура до 39.9°С, повысился тонус мышц. Взгляд не фиксировала, на вопросы не отвечала. Кожные покровы были сухими, ЧД - 24, пульс - 160, на ЭКГ определялась суправентрикулярная аритмия. Моча была мутной, белок мочи достигал 3.33%. Отмечалось также незначительное увеличение количества лейкоцитов и эритроцитов в моче.

Позднее появились гиалиновые и зернистые цилиндры, признаки ДВС.

В последующем, на фоне проводимой терапии, прогрессивно нарастала истинная почечная недостаточность с увеличением остаточного азота, мочевины и креатинина крови. В моче увеличилось количество гиалиновых и зернистых цилиндров, белок оставался стабильно повышенным. Введение средств, направленных на увеличение сосудистого тонуса, не давали эффекта, а использование объемозамещающих растворов стабилизировало давление только на 3-4 часа. Одновременно с этим уменьшался гематокрит, что в свою очередь, вело к возникновению и прогрессивному увеличению внутриполостных отеков. Летальный исход наступил прн нарастании отека и набухания головного мозга.

Четвертый случай приводим более подробно

Ф. В. И. 46 лет. Наследственность не отягощена. В дошкольном возрасте воспитывалась дома, охотно общалась с другими детьми, любила подвнжные, веселые игры. В школу пошла своевременно, учнлась с увлечением, 7 классов окончила на отлично.

Менструацни с 13 лет, установились сразу, не обильные, но болезненные. После окончания семилетней школы поступила в машиностроительиый техникум. С учебой справлялась легко, со студентами поддерживала хорошие отношення. После окончания технкума начала работать инженером, параллельно занималась общественной работой.

В 30 лет вышла замуж. Отношення в семье сложились хорошие. В 36 лет родилась дочь. Беременность и роды перенесла хорошо. В последующем много времени уделяла воспитанию ребенка. В 42 года у больной на волосистой части головы появились высыпання, временамн сопровождающиеся шелушеннем и жженнем. По совету знакомых прнменяла флуцинар-мазь, был хороший эффект. В том же году вместе с мужем уехала работать в Монголию. С работой справлялась, однако в течение первого же года пребывания за граннцей начались конфликты с руководством. Считала, что к ней относятся несправедливо, ущемляют не только ее интересы, но и интересы других сотрудников. В связи с частыми конфликтами по работе возвратилась в Москву. Начала работать на прежней должности. Дома участились конфликты с мужем, считала, что он злоупотребляет алкоголем. В 44 года развелась. Оставила ему свою квартиру, а сама вместе с дочерью переехала жить к родителям. В 43 года начала жаловаться на тупые головные боли в теменной н затылочной области, появились общая слабость, раздражительиость. В том же году, была

стационирована в неврологическое отделение, где был выставлен диагноз сосудистой дистонии и рекомендована общеукрепляющая терапия.

В возрасте 44 лет, продолжая работать в конструкторском бюро, больная начала отмечать, что сотрудники при ее появлении замолкали или начинали перешептываться и подавать друг другу различные знаки. В том же году у больной погиб отец, появилось ощущение, что сослуживцы воздействуют на ее мозг. Позднее пришла к выводу, что это происходит через "электроэнцефалограмму". Полагала, что после того, как сняли у нее ЭЭГ у врачей и сотрудников появилась возможность воздействовать не только на ее голову, но и на другие органы. Со временем состояние ухудшилось, стала подозрительной, снизилось настроение, усилилась тревога, в голове появилось неприятное жжение, считала, что это связано с воздействием медиков. В последующем жжение усилилось, в связи с чем была направлена в неврологическое отделение общесоматической больницы, где находилась в течение 3 дней, откуда была переведена в психиатрическую больницу.

При поступлении сообщила, что на нее воздействуют "посредством энцефалограмм", при этом вызывают разнообразные "патологические" изменения в организме. Уверена, что медики связаны с местными властями, к которым она однажды обратилась, по жилищному вопросу. Считает, что врачи воздействуют не только на нее, но и на ее дочь и мать. Сообщает, что всем им "сделали энцефалограммы", после чего у врачей появилась возможность вызывать у них неприятные ощущения в организме. Полагает, что против нее замышляют заговор. Себя считает здоровой, уверена, что в "шайку объединились врачи, местные власти и сослуживцы". Полагает, что ее направили в психиатрическую больницу в целях дискредитации.

Соматоневрологический статус без отклонений. В последующем на фоне терапии (галоперидол до 20 мг внутрь, френолон до 20 мг внутрь, циклодол 6 мг в сутки) неприятные ощущения редуцировались, пассивно соглашалась, что они связаны с болезнью. Принимала участие в процессе трудотерапии. Поведение в отделении было упорядоченным. Анализы крови и мочи без отклонений. Осмотрена окулистом - глазное дно в норме. Проконсультирована дерматологом. При осмотре на голове имелись нодулярные очаги с инфильтрацией и шелушением поверхности. Был выставлен диагноз нейродермита. По совету дерматолога получала флуцинар, которым пользовалась ранее. После ее применения состояние улучшилось, шелушение прекратилось, исчезла гиперемия, и на 72 день терапии была выписана. Через месяц после выписки к больной на работу приехал "экстрасенс", который рассказывал о системе йогов. Во время лекции

"он дал понять", что ее томограмма находится в его руках и ему известны ее болевые точки. Усилилось жжение, в особенности по ночам. Полагала, что на работе изобрели какую-то "дыхательную систему и забили ее отходами всю носовую систему". В связи с чем самостоятельно обратилась к врачу с просьбой ее стационировать.

При поступлении неврологический статус без особенностей, в соматическом - обращают на себя внимание бляшковидные высыпания красноватого цвета на голове.

Психический статус: возбуждена, многословна, разговаривает повышенным тоном. Уверена, что на нее действуют "децибелы", вызывая сильное жжение головы. Утверждает, что это связанно с томограммой", которую сняли раньше. Считает, что ее мозг "попал в плен" к ее врагам, которые с ним экспериментируют, "безобразничают". Через томограмму им становится известным все ее разговоры. Во время беседы делает замечания врачу, стыдит его, заявляет, что она такого от медицины не ожидала, громко выкрикивает, что "запеленгована волновиками". Психически больной себя не считает, требует найти ее томограмму и провести расследование. Была начата терапия галоперидолом 5 мг утром и аминазином 25 мг в/м на ночь.

В отделении первое время оставалась напряженной, злобной, требовала отменить уколы. Утверждала, что по ночам ей продолжали делать "томограммы", экспериментировали над ее мозгом. Считала необходимым вызвать следователя, чтобы врачи-вредители прекратили "портить" ее мозг. Начиная с 10 дня пребывания в стационаре доза галоперидола была увеличена до 10 мг, а аминазина до 75 мг в сутки в/м. Через неделю была переведена на аминазин - 50 мг и галоперидола - 9 мг внутрь в сутки. В крови и моче патология не обнаружена, имевшие место при поступлении шелушения прошли. На 19 день больная была выписана.

Дома лекарства не принимала, считала себя здоровой. Очередное ухудшение состояния наступило в 49 лет. Перестала принимать пищу, нарушился сон, не спала по ночам, временами не приходила домой ночевать, но никому не сообщала, где пропадала. На неоднократные просьбы матери и дочери обратиться к врачу отвечала отказом. Однако через несколько дней после ухудшения внезапно сказала, что ей необходимо подлечиться, обратилась в диспансер к участковому врачу и по его направлению поступила в стационар.

При поступлении на вопросы отвечала уклончиво. Сообщила о том, что через 3 дня умрет и спасти ее будет невозможно. Полагает, что за ней следят врачи и еще двое сотрудников отделения. Считает, что о ней переговариваются между собой окружающие и скоро "начнут проводить эксперименты, т. к. ученые придумали новый

метод". Начата терапия аминазином 50 мг х 2 в/м, галоперидолом 5 мг в/м на ночь. На 2 день после поступления чувствовала себя удовлетворительно, вечером внезапно посинела, начала тяжело дышать, на вопросы не отвечала и была переведена в отделение психореанимации.

При поступлении: больная не реагирует ни на громкий крик, ни на прикосновение к кончику носа и век. Корнеальные рефлексы не определяются, на болевые раздражители и санацию трахеобронхиального дерева не реагирует. Глазное дно в норме. Переведена на ИВЛ. При осмотре на лице в области висков и скуловых дуг имеются мелкоточечные единичные высыпания, кожные покровы бледные, сухие, холодные на ощупь, подкожно-жировая клетчатка развита чрезмерно. Тонус мышц понижен, рука падает как плеть, менингеальные симптомы не обнаруживаются. Тоны сердца приглушены, перистальтика кишечника вялая. Минутный объем дыхания (МОД) 20л, АД 50/20 мм рт. ст., пульс 50, темп. 35.9 С, ЦВД 0 мм вд. ст. Анализ мочи: уд. вес 1010, лейк. 2-3 в п/з. В крови гем. 94, эритр. 2600000, гемат. 31, тромб. 223000, лейк. 7700, юные клетки 1, палоч. 9, лимф. 14, моноц. 3, СОЭ 10, нормобласт 10, креатинин 366, общий белок 51, фибриноген 177.

На 3 день после стационирования состояние больной расценивается как кома II - III. Продолжается ИВЛ, перевести больную на спонтанное дыхание не удается. Кожные покровы сухие, холодные на ощупь, температура 35.8° С. На лице сохраняются мелкоточечные единичные высыпания в области висков и скуловых дуг (темно-коричневого цвета). Склеры сухие, блеск глаз отсутствует. Зрачки широкие, на свет не реагируют. Корнеальные рефлексы не вызываются. Активные движения отсутствуют. Мышечный тонус резко снижен. На болевые раздражители не реагирует, сухожильные рефлексы угнетены. В легких дыхание проводится во все отделы, выслушиваются смешанные, преимущественно сухие хрипы. ЧСС 60 в мин., АД 75/50 мм рт. ст., перистальтика кишечника вялая. Мочеиспускание по катетеру. В крови: гемоглобин 106, эритр. 3200000, гемат. 29, тром. 179000, палочк. 18, лимф. 12, моноц. 5, СОЭ 40, фибриноген не определяется, холестерин 6, тимоловая проба 3, билирубин общий 21, прямого - нет. В моче белок 0.033, лейк. 50-60 в п/з., эритр. 20-30 неизмененных, 5-7 измененных. Несмотря на проводимую терапию на пятый день стационирования больная умерла.

Патологоанатомический диагноз: шизофрения шубообразная, бредовой синдром. Выраженный отек и набухание головного мозга, с вклинением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, с ущемлением и дислокацией ствола мозга. Множественные мелкоточечные кровоизлияния в эпендиму желудочков и в толще варолиево-

го моста. Мелкоочаговые кровоизлияния под плевру, в слизистую желудка, под эндокард. Нефроз. Отек легких. Субсерозные миомы матки. Реанимация: ИВЛ, катарально-эрозивный трахеит, пункция и катетеризация левой подключичной вены.

Клинико-анатомический эпикриз: в данном случае непосредственной причиной смерти послужил отек и набухание головного мозга с кровоизлиянием в область варолиевого моста. Острое развитие отека мозга, по-видимому, обусловлено нейролептической интоксикацией.

Учитывая анамнестические сведения в данном случае речь идет о шубообразной шизофрении с бредовым синдромом с элементами синдрома Кандинского-Клерамбо. Заболевание очевидно началось в возрасте 42-х лет, когда начали возникать конфликтные ситуации на работе и дома. Через год, у больной развился приступ с ведущим бредовым синдромом (бред воздействия и отношения). Одновременно с этим имели место разнообразные сенестопатические ощущения, преимущественно в области головы, сопровождающиеся чувством сделанности. Первый приступ длился около полугода. В последующем наступила некоторая редукция психопатологических переживаний, с появлением относительной критики. В дальнейшем болезнь протекала более злокачественно, ремиссии были неглубокими, преимущественно лекарственными, интервалы между приступами укорачивались. Межприступные периоды становились менее продуктивными. Необходимо отметить также наличие нейродермита. При поступлении в психореанимационное отделение было предположено развитие токсико-аллергического шока. Этот диагноз был подтвержден данными дополнительных лабораторных исследований: снижение ЦВД, уменьшение количества эритроцитов, резкое падение гематокрита, появление юных клеток, палочкоядерный сдвиг, относительная лимфопения, анизоцитоз. Одновременно с этим нарастал креатинин, увеличились остаточный азот и мочевина крови, повышается диастаза мочи и снижается уровень фибриногена.

Наличие токсико-аллергического шока диктовало необходимость введения объемозамещающих растворов. Одновременно с этим (из-за относительной гиповолемии, наступившей вслед за парезом сфинктеров капилляров) вводились препараты, направленные на повышение тонуса сосудов. Использовались средства, направленные на улучшение сердечно-сосу-

дистой системы - сердечные гликозиды быстрого действия. Вводились также медикаменты, снижающие аллергическую реакцию. Проводилась ИВЛ с режимом вентиляции 40- 60% кислорода. Проводимая терапия оказалась недостаточной, поскольку введение средств, повышающих сосудистый тонус, эффекта не давало (парез сфинктеров прекапилляров?), а введение объемозамещающих растворов имело лишь временный эффект.

Диагноз "Осложнения проводимой психофармакотерапии в виде токсико-аллергического шока у больной шизофренией" получил подтверждение при патологоанатомическом вскрытии.

Как видно из изложенного при осложнениях, связанных с проводимой психофармакотерапией обнаруживаются значительные нарушения в системах саморегуляции организма. Наблюдающиеся при тяжелых осложнениях отклонения указывают на нарушение центрального кровообращения. Имеет место уменьшение ОЦК, преимущественно за счет уменьшения ОЦП (за исключением случаев токсико-аллергической реакций немедленного типа действия), что является признаком общей обезвоженности организма. Наблюдающаяся при тяжелых осложнениях почечная недостаточность в большинстве случаев обусловлена преренальными факторами и не связана с нарушениями фильтрационной и концентрационной функций почек. Истинная почечная недостаточность при тяжелых осложнениях встречается редко и о ней можно говорить лишь тогда, когда имеется нарастание креатинина в крови и появление зернистых цилиндров в моче или при присоединении инфекции мочеполовых путей.

Также как и при фебрильной шизофрении, нарастание остаточного азота и мочевины, без увеличения креатинина отражает нарушения вне почечного характера. Изменения реологических свойств крови связаны как с нарушением перфузии тканей, так и со значительным уменьшением ОЦК (при анафилактическом шоке происходит увеличение емкости капилляров и вен, где депонируется большая часть крови. В результате несоответствия между емкостью сосудистого русла и объемом крови возникает относительная гиповолемия, приток крови к сердцу резко снижен, перфузия тканей нарушена).

В части случаев как в группе с преимущественно психическими, так и в группах с преобладанием неврологических и соматических осложнений, на высоте критического состояния развивается тяжелая пневмония. То есть происходит утяжеление состояния больных за счет присоединения дыхательной недостаточности. Таким образом, к метаболической гипоксии присоединяется дыхательная и недостаточность преобретает смешанный характер.

Несколько реже при тяжелых осложнениях, связанных с проводимой психофармакотерапией развивается ДВС, характеризующийся полной разбалансировкой системы гомеостаза, при которой динамическая гиперкоагуляция сменяется гипокоагуляцией. В указанных случаях одновременно с метаболической гипоксией имеет место и гемическая гипоксия.

Приведенные выше данные показывают, что возникновение осложнений критического регистра не зависит ни от применяемых препаратов и их доз (малые, средние, большие), ни от типа течения и ведущего синдрома, имевшим место при поступлении в общепсихиатрическое отделение. Можно лишь говорить об определенной тенденции возникновения тяжелых осложнений в виде психофармакологической энцефалопатии с ведущим делирнозным синдромом у больных с депрессивным приступом. Не прослеживается также взаимосвязь между возрастом больных, длительностью заболевания и вариантом возникающего осложнения и его тяжестью.

Вместе с тем в обследуемой группе в большинстве случаев (80%) в анамнезе имела место та или иная соматическая, неврологическая или эндокринная патология. У некоторых из них (24%) побочные действия и осложнения обнаруживались и при предыдущих стационированиях.

Однако проследить взаимосвязь между обнаруженными соматическими, неврологическими и эндокринными отклонениями и имевшими ранее побочными действиями и осложнениями, связанными с проводимой психофармакотерапией, выявить не удалось.

Глава 3

ТЯЖЕЛЫЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ ДЕЛИРИЙ

3.1. История вопроса и современное состояние проблемы

Алкогольные делирии с высоким риском летального исхода постоянно привлекали внимание психиатров. Первым описанием тяжелого алкогольного делирия, очевидно, следует считать, delirium tremens febrile (фебрильный делирий) Маньяна, который был им выделен как особо тяжелая форма и противопоставлен безлихорадочному запойному бреду. При фебрильном делирии температура тела повышается до высоких цифр и нередко наблюдаются эпилептиформные припадки.

Шюле лихорадочный бред пьяниц также выделяет среди других алкогольных психозов. Необходимо отметить, что фебрильный делирий Шюле рассматривал не как алкогольный делирий, а как delirium acutum.

В.Крафт-Эбинг (1893) в своем руководстве отмечал, что в части случаев при белой горячке наблюдается внезапное и значительное повышение температуры тела, которую можно объяснить "аномалиями иннервации мозговых центров, регулирующих теплоту тела". Крафт-Эбинг, как и Шюле, тяжелые алкогольные делирии, протекающие с повышенной температурой, рассматривал в рамках острого бреда. Автор также отмечает, что лихорадочный бред пьяниц почти всегда заканчивается летальным исходом, в то время как при белой горячке летальность достигает 15%. Вместе с тем Крафт-Эбинг одной из причин возникновения острого бреда считает "спиртные излишества".

А.Ф.Эрлицкий (1896) при описании белой горячки выделял случаи с повышением температуры, тремором конечностей и всего тела, являющимися "безусловно смертельными". При обсуждении причин возникновения острого бреда алкоголизм он относит к предрасполагающим факторам и не ставит знак

равенства между тяжелым алкогольным делирием и острым бредом.

Н.М.Попов (1898) летальные случаи алкогольных психозов описывал как в рамках белой горячки, так и в рамках алкогольной мании. Следует отметить, что приводимые Н.М.Поповым данные о летальности при алкогольных психозах совпадают с данными Крафт-Эбинга. Небезынтересно указание Н.М.Попова о том, что у больных с алкогольными психозами нарушена всасываемость вводимых внутрь препаратов и это привело его к убуждению, что алкоголики "безнаказанно переносят громадные дозы лекарств". Автор в своем руководстве подчеркивал, что белая горячка может перейти в острый бред, то есть последний рассматривался как осложнение белой горячки.

С.С.Корсаков (1901) отмечал, что при алкогольных делириях помимо помрачения сознания имеют место выраженные неврологические (в том числе вегетативные) расстройства. Он также выделял фебрильный делирий как тяжелую форму, при которой вероятность летального исхода очень высока. С.С.Корсаков подвергал сомнению данные Крафт-Эбинга и А.Ф.Эрлицкого о летальности при алкогольных делириях, считая 15% цифрой завышенной, т. к. при этом не учитываются легкие формы алкогольных делириев.

Альцгеймер (1887), изучая летальные исходы при тяжелых делириях, протекающих с повышенной температурой, пришел к выводу, что фебрилитет связан не со случайной инфекцией, а с особой тяжестью течения заболевания. Липман при исследовании алкогольных делириев обнаружил, что в 76% случаев в моче выявлялся белок, который по окончании приступа в большинстве случаев исчезал. Elsholz обратил внимание, что на высоте заболевания отмечается увеличение количества лейкоцитов. Dollken писал, что при алкогольных делириях наблюдается повышение АД, он же сообщил, что при перетягивании руки жгутом отмечалось появление мелкоточечных кровоизлияний.

Е.Крепелин (1909) в своем руководстве, ссылаясь на данные Bonhoffer, пишет, что при тяжелых алкогольных психозах в 10% случаев до развертывания приступа имеет место судорожный синдром. Помимо возникновения судорог при "бурно начинающихся случаях" имеет место более грубая очаговая

симптоматика - паралич лицевого нерва, гемипарезы, которые "необыкновенно быстро проходят". Рассматривая вопросы летальности, Крепелин указывал, что смерть наступает при быстром нарастании оглушения или внезапном коллапсе. Автор также отмечает, что летальность, по данным различных авторов, колеблется от 0.88 до 19%.

Е.Блейлер (1920) при описании алкогольного делирия обратил внимание на то, что физические симптомы "никогда не отсутствуют", но тяжесть их не всегда соответствует степени выраженности психических расстройств. Отмечая разнообразные соматические и неврологические проявления психоза, он указывал на эпилептические припадки, которые в большинстве случаев носят единичный характер. Причиной летального исхода при неосложненных алкогольных делириях автор считал сердечную слабость.

В.П.Осипов (1923) подчеркивал, что повышение температуры при тяжелых алкогольных делириях является прогностически неблагоприятным признаком. М.О.Гуревич и М.Я.Серейский (1929) наряду с гипертермией неблагоприятным признаком считали гипотермию. Кроме того, в тяжелых случаях авторы также отмечали появление гликозурии, албуминурии, уробилинурии, полинуклеоза, эозинопении. М.О.Гуревич и М.Я.Серейский указывали, что летальный исход при алкогольных делириях наступает в 10% случаев вследствие пневмонии и расстройства сердечно-сосудистой системы.

В.А.Гиляровский (1935) при описании соматических расстройств, возникающих во время белой горячки, отмечал как частые признаки расширение границ сердца, учащение пульса, появление белка в моче, иногда и индикаина и билирубина. Он также указывал, что температура тела нередко оказывается субфебрильной, а в некоторых случаях может доходить до 40° С.

Наряду с разработкой клинических особенностей исследовались также факторы, усугубляющие тяжесть алкогольных психозов. Polish (1933), а в последующем Stek (1936) показали, что в развитии алкогольного делирия определенную роль играет травма головного мозга. Несколько позднее Kat и Puck (1947) отмечали, что она не является фактором, способствующим развитию алкогольного делирия. Вместе с тем И.В.Стрельчук (1970), исследуя большой клинический матери-

ал, пришел к выводу, что травма головного мозга может спровоцировать возникновение белой горячки. Автор наблюдал это в 6% случаев.

Е.А.Попов (1958) рассматривал алкогольный делирий как "частичный сон мозга, который лишен возможности заснуть полностью". По его мнению, при делирии значительная часть коры охвачена более или менее глубоким торможением. Другая же часть, главным образом моторная, не заторможена, вследствие чего больной белой горячкой свободно передвигается и разговаривает.

В 50-е годы большое внимание уделялось изучению характерных для алкогольного делирия вегетативных расстройств. И.Н.Введенский (1950), И.В.Случевский (1957), Е.А.Попов (1958) указывали, что при белой горячке отмечается повышение температуры, резкий тремор всего тела. Заслуживают также внимания работы K.Coirault и H. Laborit (1956), которые предлагали дифференцировать предделириозную фазу и фазу расцвета делирия. Отводя большую роль нарушениям обмена и нейрогуморальной регуляции, указанные авторы фазу расцвета рассматривали как "шок", в понимании Селье. По данным Coirault и Laborit, при белой горячке нарастает печеночная недостаточность (уробилинурия), возникает тенденция к цианозу, наблюдаются нарушения мочеиспускания, олигурия, альбуминурия, азотемия. Особое внимание Лабори обращает на изменение содержания калия, отмечая, что при алкогольных делириях имеет место не абсолютное снижение его уровня, а нарушение соотношения внеклеточного и внутриклеточного распределения.

H.Ristal (1959) в развитии алкогольного делирия придавал большое значение снижению в плазме кровн концентрации другого электролита - натрия. Исследовалось также снижение в плазме крови уровня магния (S.Mendelson и соавт., 1959).

В 60-е годы наметилось дальнейшее углубление изучения различных вариантов тяжелых алкогольных делириев. Наряду с этим были опубликованы работы, посвященные биологическим основам развития алкогольных психозов. Ф.Ф.Детенгоф (1963) описал случаи перехода алкогольных делириев в кататонический ступор. Автор указывает, что здесь причиной углубления психопатологических расстройств послужили

осложнения - перенесенный сифилис, гнойный отит, туберкулез легких.

М.С.Шафранова (1963), исследовав 70 больных, пришла к выводу, что повторные делирии склонны к более затяжному течению. Затяжным течением, главным образом, характеризовалась фаза выхода из делириозного состояния.

В.М.Воловик (1965) отмечал, что органические поражения головного мозга, психопатии, неврозы и некоторые соматические заболевания могут рассматриватья в качестве основных патогенетических факторов злокачественного течения алкоголизма.

В.М.Банщиков и Ц.П.Короленко в своей монографии, посвященной алкоголизму и алкогольным психозам (1968), анализируя психопатологическую картину алкогольного делирия, указали на патоморфоз картины заболевания, проявляющуюся отсутствием преобладания зрительных галлюцинаций, изменения содержания обманов восприятия.

Ц.П.Короленко (1963), исследуя вакат-кислород крови и мочи, пришел к выводу, что при алкогольных делириях он понижен. Это снижение указывает, что в крови имеется большое количество недоокисленных продуктов. Ю.Л. Шапиро и А.Ф.Гофман (1963) показали, что изменения в клинической картине крови более выражены при тяжелых алкогольных делириях. Благодаря работам М.А.Рыбалко (1967), И.В.Стрельчука (1952, 1954, 1966, 1970), Peters и Neuman (1960), G.Boudin и соавт. (1960) постепенно сформировалось понятие - "биологический синдром белой горячки", который определяется общим массивным обезвоживанием, интенсивным азотистым катаболизмом, накоплением кетоновых тел, нарушением ионного равновесия, с тенденцией к гипокалиемии и гиперкалиурии, уменьшением количества эозинофилов. Как справедливо отмечал И.В.Стрельчук, биологический синдром является не причиной, а следствием заболевания.

И.В.Стрельчук (1970) помимо классического делирия выделил тяжелый (лихорадочный) и смертельный варианты белой горячки. По описанию автора, тяжелый делирий, как правило, начинается с эпилептиформного припадка и больные в связи с этим нередко доставляются в общесоматическое отделение. В тяжелых случаях, которые нередко заканчиваются летальным исходом, на первый план выступает повышенная

температура. Помимо более глубокого помрачения сознания И.В.Стрельчук указывает на выраженные соматоневрологические проявления тяжелого алкогольного делирия. В последующем больные могут впадать в сопорозное состояние и погибнуть, несмотря на применяемые лечебные воздействия.

При смертельном варианте температура, в отличие от маньяновских форм, редко достигает высоких цифр. Здесь выражено психомоторное возбуждение и летальный исход наступает в течение первых суток. Соматоневрологические нарушения при указанном варианте проявляются более отчетливо, чем при всех других формах алкогольного делирия.

Выделение лихорадочных и смертельных алкогольных делириев, несомненно, принесло большую пользу, так как привлекло внимание психиатров к проблемам алкогольных психозов. Однако с патогенетической точки зрения такое выделение вряд ли оправдано. Здесь следует согласиться с мнением А.К.Качаева и соавт. (1983), которые указывают, что при смертельных делириях нет ни одного симптома, который с самого начала отличал бы его от других тяжелых вариантов.

Наряду с углубленным изучением биологических основ алкогольного делирия и выделением наиболее тяжелых клинических форм заболевания в 60-е годы начали разрабатываться различные методы терапии алкогольных делириев.

Э.А.Раат и Р.И.Столбова (1965), наряду с другими методами, рекомендовали введение больших доз нейролептиков, в частности, аминазина до 150 мг в/м в сутки. Кроме того, в связи с необходимостью борьбы с отеком головного мозга уже на ранних этапах начинали введение эуфиллина, новурита, сульфата магния.

В.М.Банщиков и Ц.П.Короленко (1968) указывают, что при алкогольных делириях достаточно эффективным является аминазин, который способствует уменьшению явлений эмоционального напряжения, смягчению страха, тревоги, исчезновению галлюцинаторных и иллюзорных расстройств. Те же авторы, подчеркивая более высокую эффективность при алкогольных психозах мажептила, рекомендовали применение небольших доз инсулина и витаминов.

И.В.Стрельчук (1969) при тяжелых алкогольных делириях рекомендовал основное внимание сосредотачивать на дезинтоксикационной терапии и купировании психомоторного

возбуждения. Вместе с тем автор отмечал, что применение аминазина чревато различными осложнениями и его следует использовать с большой осторожностью.

E.Monnerot и P.Gutton (1960) при лечении тяжелых алкогольных делириев большое внимание уделяли щадящему режиму. S.Quar (1963) в комплексную терапию делириев предлагал включить различные аминокислоты. W.P.Wilson и M.Wolk (1965) предпочтение отдавали применению фенотиазиновых препаратов. S.Kristof и V.Zyg (1967), рассматривая алкогольный делирий как пароксизмальное состояние, предлагали включать в комплекс мероприятий тегретол до 1800 мг в сутки.

В 70-е годы изучение тяжелых алкогольных делириев проводилось по нескольким направлениям. Некоторые ученые продолжали углубленно разрабатывать клинико-психопатологические закономерности и прогностические критерии тяжелых алкогольных делириев.

Г.В.Колотилин (1974), говоря о психопатологических закономерносях алкогольных делириев, окончившихся летальным исходом, отметил, что при тяжелых алкогольных делириях нет ни одного признака, который мог бы иметь абсолютное прогностическое значение. Наиболее значимыми прогностическими критериями автор считал быстрый темп нарастания расстройства сознания, которое сопровождается усилением двигательных нарушений. В последующем при ухудшении состояния делириозное помрачение постепенно переходит в делириозно-онейроидное, вслед за которым развивается аментивноподобное и аментивное помрачение сознания. Развитие последних расстройств сопровождается у меньшением моторного возбуждения. Плохими прогностическими критериями автор также считал быстрое появление расстройств речи в виде затруднения произношения, смазанности речи. К неблагоприятным признакам Г.Ф.Колотилин относил и возникновение во время психоза эпилептиформных припадков и спутанности.

Т.А.Петрова (1976) при исследовании 126 больных пришла к выводу, что при тяжелой белой горячке помимо собственно делириозных расстройств возникают гипопродуктивные формы расстроенного сознания, а также аментивные и онейроидные включения. Во всех случаях алкогольного дели-

рия имеют место выраженные соматоневрологические нарушения. Автор отмечал, что при летальных исходах имелись дополнительные соматические вредности, в частности, пневмония, возникающая непосредственно перед развитием психоза.

В.А.Кирьяк (1972) на основе изучения 34 случаев, пришел к выводу, что тяжелые алкогольные делирии возникают как при лихорадочном, так и при афебрильном вариантах делирия. Имеющиеся терморегуляционные расстройства коррелируют с глубиной нарушения сознания и тяжестью вегетативных нарушений. А.Г.Наку и В.А.Кирьяк (1974) пришли к выводу, что при алкогольных делириях по мере углубления психовегетативной дезорганизации выявляется тенденция к смене возбуждения центральных адренергических образований головного мозга их угнетением, что является показателем появившейся недостаточности адаптативных возможностей. В.А.Мащенко А.А.Кобызева (1977) отмечали, что, несмотря на возросшую терапевтическую активность, имелась тенденция к росту смертности прн тяжелых алкогольных делириях. Авторы изучили 30 летальных случаев и пришли к выводу, что тяжелый алкогольный делирий возникает в условиях длительной, систематической алкогольной интоксикации, употребления алкогольных суррогатов, сопровождающихся токсическим поражением мозга и внутренних органов. Кроме того, указанные факторы способствуют развитию интеркуррентных заболеваний, усугубляющих течение делирия.

Н.Н.Иванец (1974), изучив большой клинический материал (286 случаев), показал, что существует общность патогенетических механизмов и, следовательно, единство всех психотических расстройств при хронической интоксикации алкоголем. Автор выделил три основных типа течения алкогольных психозов - эпизодический, приступообразный и затяжной.

В.В.Сырейщиков (1978) при· исследовании клинических форм алкогольного делирия выделил три формы белой горячки - провоцированную, абстинентную и простую. При всех указанных формах отмечается наличие в продроме судорожных эпизодов, нарушения функций печени, отдельных психопатологических расстройств, галлюцинаций, идей отношения и преследования; простая форма алкогольного делирия отли-

чается наличием в анамнезе реактивных психозов и абортивных бредовых психозов.

Н.А.Ларина (1972), изучая клинические особенности течения делирия в пожилом возрасте, пришла к выводу, что, в отличие от классического делирия, здесь менее выражены вегетативные реакции, незначителен также моторный компонент возбуждения. В клинической картине заболевания на первый план выступают соматические проявления делирия - физическая слабость и явления сердечно-сосудистой недостаточности. Выход из делирия чаще носит литический характер.

А.К.Качаев (1974) отмечал, что соматические заболевания, прогрессируя, поддерживают постоянную опасность возникновения рецидивов алкогольных психозов. Автор с целью предупреждения прогрессирования соматических заболеваний предлагает выделять больных хроническим алкоголизмом с сопутствующими соматическими заболеваниями в особую группу.

Е.П.Соколова (1979) указывала, что соматические заболевания, причиной возникновения которых нередко является длительное злоупотребление алкоголем, в свою очередь видоизменяют клиническую картину, утяжеляя симптоматику абстинентных проявлений, способствуя развитию психоза, учащая возникновение тяжелых форм делирия типа профессионального, муссситирующего и энцефалопатии Гайе-Вернике.

P.M.Morse и E.M.Litin (1972), исследуя "анатомию" делирия, возникающего после проведения различных хирургических вмешательств, отмечали, что белая горячка возникает наиболее часто на третий день после операции.

А.Б.Поляченко сообщал, что белая горячка может возникнуть у больных с нерезко выраженными начальными чертами хронического алкоголизма при наличии дополнительных инфекционных факторов.

Г.С.Зенкевич и А.Н.Нягу проводили реоэнцефалографическое исследование при белой горячке. Изучив 89 больных, авторы пришли к выводу, что выраженные изменения показателей РЭГ в стадии комы свидетельствуют о срыве сосудистых ауторегуляционных механизмов.

Н.Н.Смирнов и соавт. (1974) указывали, что в ряде случаев при развитии алкогольных делириев адаптационно-

приспособительные нейроэндокринные механизмы оказываются недостаточными.

Е.А.Чуркин (1974) отметил большую продолжительность делириев, развивающихся после эпилептиформного припадка. В.П.Чегерко (1974) подчеркивал, что у лиц с черепно-мозговыми травмами в анамнезе алкогольные делирии протекают тяжелее и длительнее. Кроме того, глубина помрачения сознания в данном случае более выражена.

J.A.Meyer и соавт. (1976) указывали, что в состоянии предделирия у 92 больных имели место эпилептиформные припадки, причем ни в одном случае не наблюдались аура и фокальные припадки, а ЭЭГ исследование не подтвердило наличие очаговости.

Э.П.Флейс и Н.Н.Смирнова (1974) при тяжелых алкогольных делириях исследовали неврологические нарушения. Рассматривая поступательное движение болезни и сравнивая ее с различными стадиями комы (по Н.К.Боголепову), они обнаружили однотипные расстройства во всех трех фазах. В другом исследовании (1974) те же авторы пришли к выводу, что при тяжелых алкогольных делириях выявляется повышение аммиака.

Б.Кукладжиев и соавт. (1973) определили, что у больных тяжелыми алкогольными делириями в острой стадии наблюдается относительная гипокалиемия и гиперхлоремия.

М.Г.Гулямов (1979) при исследовании тяжелых алкогольных делириев обратил внимание на появление метаболического ацидоза, показатели которого при переходе к астенической фазе делирия имеют тенденцию к улучшению. Им приводятся данные мировой статистики о летальности при алкогольных делириях, которая составляет от 5 до 15%.

А.Д.Филатов и соавт. (1973), анализируя клинико-электрофизиологические особенности поражений головного мозга при белой горячке, наиболее часто выявляли синдром вегетососудистой дистонии, а также менингеальный и стволовой. Больше чем в половине случаев при спинно-мозговой пункции определялось повышение ликворного давления (450-600 мм вд. ст.) без изменения ее состава. В то же время на глазном дне обнаруживался папиллярный отек или начальные явления застоя. Проведенные исследования позволили авторам прийти к выводу, что при белой горячке поражается не

только кора головного мозга, но и подкорковые образования и ствол, нарушаются корково-подкорковые взаимоотношения, снижается активирующее влияние ретикулярной формации. Интересно отметить, что у заболевших повторно патологические изменения носили стойкий характер, а развившиеся явления были обратимы лишь частично.

З.Н.Болотова и соавт. (1973), изучив клинико-патофизиологические особенности белой горячки у первично и повторно заболевших, пришли к выводу, что алкогольный делирий развивается в основном у лиц с выраженным и продолжительным люцидным периодом алкоголизма, со значительной соматической отягощенностью.

Одновремено с изучением клинических, соматоневрологических и патофизиологических особенностей исследовались также и биологические закономерности развития тяжелых алкогольных делириев. Ю.М.Лихобабенко (1975) у больных тяжелым алкогольным делирием обнаружил лейкоцитоз, снижение или отсутствие эозинофилов, сдвиг формулы влево. В моче замечено повышение удельного веса, в части случаев появились белок, эритроциты, сахар. Автор делает заключение, что у больных в 92% случаев выявляются те или иные изменения крови и мочи.

А.М.Даниленко н соавт. (1978) при исследовании 68 больных алкогольным делирием обнаружили прямую зависимость между сдвигами показателей КОС, степенью функциональной недостаточности печени и тяжестью течения белой горячки. В 4 случаях, где наступил летальный исход, была диагностирована двухсторонняя пневмония с выраженным метаболическим ацидозом.

R.Stain и соавт. (1970) описали случаи возникновения делирия при абстинентном синдроме. Авторы отметили увеличение вероятности возникновения алкогольного делирия при снижении в сыворотке кровн содержания калия.

Л.Г.Гуревич (1971) использовал средний объем эритроцита (СОЭР) как критерий алкогольного делирия. Обследовав 95 больных, он пришел к выводу, что тяжелые алкогольные делирии сопровождаются внутриклеточной гипергидратацией. За основу измерения внутриклеточной гипергидратации Л.Г.Гуревич брал измерение СОЭР. Однако, как известно, изменения в эритроцитах не означают изменений в клетках, а

по данным проведенного исследования можно говорить лишь о внутриэритроцитарной гипергидратации.

Нарушениям ионного равновесия при алкогольных делириях посвящена работа Г.А.Смирновой и соавт. (1971), которые указывают, что нарушения обмена ионов натрия и калия являются одним из патогенетических компонентов в развитии такого грозного осложнения, как отек и набухание головного мозга. Г.А.Смирнова и соавт. отметили статистически достоверное снижение калия и повышение натрия плазмы, а также повышение натрия в эритроцитах.

Ряд авторов свои исследования посвятили изучению патоморфологических изменений, характерных для тяжелых алкогольных делириев. Н.Н.Смирнова и Э.Л.Грабер (1974) изучили 14 случаев белой горячки. При патологическом исследовании были обнаружены нарушения, характерные для хронической токсической энцефалопатии с наслоением острых сосудистых и клеточных изменений. Отмечена также пролиферация всех видов глиозных элементов и недостаточность нейроэндокринных адаптационных реакций. Авторы установили, что патологический процесс при алкогольном дерииии носит диффузный характер, не имеет определенной локализации и значительно отличается от патологоанатомической картины при энцефалопатии Гайе-Вернике и Корсаковском психозе.

В.Ф.Матвеев и соавт. (1974) изучили 10 случаев алкогольного делирия с летальным исходом. Смерть наступила при резко выраженном отеке мозга с явлениями падения сердечно-сосудистой деятельности. Авторы отмечали, что при морфологическом исследовании были выявлены изменения, которые можно было квалифицировать как острую церебрально-сосудистую реакцию на фоне энцефалопатических структурных перестроек.

В.А.Сычева (1975) исследовала морфологические особенности костного мозга и периферической крови у больных алкогольным делирием. В то время как в периферической крови обнаруживается макроцитоз и единичные мегалоциты, в костном мозгу появляются мегалобласты. Кровотворение в этих случаях имеет нормомегалобластический тип. Выраженность мегалобластической анемии у больных алкогольным делирием, как правило, коррелирует с тяжестью состояния и степенью прогредиентности алкоголизма.

Х.Н.Зильберштейн и соавт. (1973), проанализировав 129 летальных исходов при белой горячке, пришли к выводу, что первое место среди причин смерти занимала пневмония (38.8), из них в 30% случаев - крупозная. В 21.8% случаев причина летального исхода была связана с гемоликворной дисциркуляцией, а в 9.6% случаев причиной смерти послужила сердечно-сосудистая недостаточность, связанная с тяжелой дистрофией миокарда, или сопутствующий атеросклероз.

Э.М.Зампольский и соавт. (1976), изучив клинико-анатомически 12 случаев, пришли к выводу, что между тяжелыми алкогольными поражениями печени и развитием алкогольного делирия существует выраженная взаимосвязь. Однако о первичности и вторичности этих явлений судить было трудно.

Начиная с 70-х годов, наибольшее внимание в изучении тяжелых алкогольных делириев уделялось выработке комплекса терапевтических мероприятий, направленных на снижение летальных исходов. Ю.Н.Шанин и соавт. (1970) проводили интенсивное лечение 32 больных тяжелым алкогольным делирием. Комплекс терапевтических мероприятий включал применение максимально высоких доз наркотических и седативных препаратов, направленных на нормализацию дыхания и коррекцию кровообращения, ВЭБ и КОС. В ряде случаев больным проводились сеансы ГБО. По данным указанных авторов, летально окончились только 2 случая.

Г.М.Энтин (1970) при терапии алкогольных психозов в пожилом возрасте рекомендовал обращать внимание на дезинтоксикационные мероприятия, применение средств, направленных на поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы, и введение массивных доз витаминов. Из психотропных средств автор отдавал предпочтение резерпину и галоперидолу. Оптимальным препаратом для терапии психотических расстройств в позднем возрасте Г.М.Энтин считал рауседил, который особенно показан при наличии гипертонии.

И.Н.Смирнова и соавт. (1971) отмечали тенденцию к утяжелению клинической картины заболевания за счет выраженных неврологических проявлений отека и набухания головного мозга, нередко приводящих к летальному исходу. Авторы приводили результаты обследования 32 случаев тяжелых алкогольных делириев. Обсуждая терапевтическую так-

тику, они как обязательный компонент комплексной терапии рассматривали внутривенное, внутримышечное введение нейролептиков. В приведенных случаях особенно широко использовалась комбинация аминазина и галоперидола. Для купирования возбуждения также применялся тизерцин, а в целях профилактики отека и набухания головного мозга - сернокислая магнезия и мочевина.

V.Zizie и соавт. (1972) при лечении алкогольных делириев рекомендовали в комплекс мероприятий включать глюкозо-1-фосфат аргинин. К.В.Москети и соавт. (1973) предлагали использование хлористого кобальта и натриевой соли АТФ, с последующим введением оксибутирата натрия. После введения указанных препаратов удавалось достичь медикаментозного сна. Применение их давало возможность избежать осложнений, характерных для нейролептиков. А.Г.Петрова и соавт. (1973), Е.А.Нагаев и соавт. (1976) при тяжелых алкогольных делириях рекомендовали применение гемодеза. S.C.Raim и S.J.Kett (1974) провели сравнительную оценку 4 препаратов: хлордиазопоксида, перфеназина, пентобарбитала натрия и паральдегида. Авторы пришли к выводу, что для купирования психомоторного возбуждения наиболее оптимальным является хлордиазопоксид. K.Bright (1974) в своем исследовании, проведенном двойным слепым методом при лечении как абстинентного синдрома, так и тяжелого алкогольного делирия, отмечал, что галоперидол значительно более эффективен, чем гидроксазин и мезоридазин.

Л.В.Штырева и В.М.Неженцев (1974), как и другие авторы, отмечали утяжеление клинической картины алкогольного делирия при употреблении суррогатов. На III стадии тяжелого алкогольного делирия авторы рекомендовали применение дегидратационных средств, а из психотропных предпочтение отдавали седуксену, указывая на его высокую эффективность и малую токсичность.

В последующем ряд исследователей указывали на необходимость проведения поэтапного лечения тяжелых алкогольных делириев и целесообразность включения в комплекс неотложных мероприятий таких средств, как оксибутират натрия, бикарбонат натрия, гемодез, полиглюкин и другие препараты, используемые при соматических заболеваниях.

В 1978 году впервые в психиатрической практике при лечении тяжелых алкогольных делириев была использована экстракорпоральная гемосорбция (ЭГ) (Ю.М.Лопухин и соавт.). Тогда же об успешном применении ЭГ при алкогольных психозах сообщили Е.А.Лужников и соавт. Судя по данным обоих авторских коллективов, ЭГ оказалась высокоэффективным методом лечения тяжелых алкогольных делириев, который дает возможность в большинстве случаев избежать летального исхода. Вслед за указанными работами, преимущественно в отечественной психиатрии, появился ряд публикаций, оценивающих применение ЭГ при психических заболеваниях и, в частности, при алкогольных делириях. Причем изучение эффективности ЭГ при алкогольных делириях шло по нескольким направлениям.

Б.Д.Комаров и Е.А.Лужников (1980), отмечая высокую эффективность ЭГ при неотложных состояниях, подчеркивали, что улучшение связано с нормализацией уровня дофамина в крови. Кроме того, при печеночной недостаточности ЭГ значительно снижает токсичность крови и нормализует ее основные показатели, удалаются патологические иммунные комплексы. В.Ф.Богоявленский и соавт. (1980) указывают, что ЭГ при алкогольных делиииях почти всегда эффективна. Там же подчеркивается, что указанный метод терапии является перспективным, однако дальнейшее расширение показаний к ЭГ находится в зависимости от наличия в руках врача патогенетически достоверных тестов интоксикации.

А.Н.Власенко (1980) проанализировал публикации, относящиеся к применению ЭГ при различных эндо- и экзотоксикозах. Не анализируя применение ЭГ в психиатрии, автор указал на некоторые недостатки, которые присущи данному методу. Вместе с тем А.Н.Власенко подчеркивал, что при целом ряде патологических состояний ЭГ является либо максимально эффективным, либо высокоэффективным лечебным средством в комплексной терапии.

Г.А.Обухов (1980), оценивая влияние ЭГ на алкогольный делирий, подверг сомнению эффективность указанного метода. Это было связано с тем, что при использовании в то время методиках эффективность могла быть связана с применением препаратов, назначающихся для премедикации. Сами по себе они являются средствами купирования алкогольных психозов

(например, виадрил и оксибутират натрия), что затрудняет оценку эффективности самой ЭГ. А.С.Владыка и соавт. (1982) указывали, что при алкогольных делириях ЭГ имеет преимущества перед такими методами, как дегидратация в сочетании с психотропными средствами и краниоцеребральной гипотермией.

Г.В.Морозов и соавт. (1980), при сравнении клинических и экспериментальных данных эффективности применения ЭГ, пришли к выводу, что при терапии алкогольного делирия, уже на начальных этапах проведения сеанса, в крови значительно снижается дофамин. Его уровень оставался в пределах нормы и в течение первых суток после проведения ЭГ. И.П.Анохина и Г.В.Морозов (1982) показали, что помимо снижения уровня дофамина ЭГ также нормализует концентрацию дифенилуксусной кислоты, являющейся продуктом его обмена. Л.В.Новицкая-Усенко и соавт. (1982) пришли к выводу, что повторные ЭГ в конечном счете повышают парциальное давление кислорода в крови. Б.М.Коган (1982) отметил снижение к концу сеанса ЭГ концентрации дофамина и дифенилуксусной кислоты, что совпадало по времени с редукцией психопатологической симптоматики. Существенным является то, что через сутки после ЭГ показатели состояния дофаминовой системы больных статистически не отличались от контрольного уровня, обнаруживаемого в крови здоровых людей. В.А.Павлов (1982) указывая, что ЭГ как детоксицирующее средство не имеет себе равных, подчеркивал, что критериями выбора объема перфузии в первую очередь должны служить клинические показания, а также данные "параклинических" исследований. Л.П.Абрамова и Л.В.Белагуров (1984) сообщили, что ЭГ стимулирует нормализацию КОС в условиях острой эндогенной интоксикации. Имеющее место первоначальное ухудшение показателей КОС после сеанса ЭГ, очевидно, связано с частичной сорбцией некоторых белков.

С начала 80-х годов ряд авторов продолжал изучать эффективность различных психотропных средств в сочетании с традиционными методами лечения. А.А.Гофман и соавт. (1980), А.Г.Гофман и Е.С.Лошков (1980) отмечали, что прогностически неблагоприятным является появление на ранних этапах делирия оглушенности. По мнению авторов, она требует применения более интенсивных методов лечения. Вместе с

тем авторы предлагали использовать геминеврин как один из высокоэффективных препаратов, который препятствует утяжелению делирия и сокращает период нарушенного сознания. Авторы отмечали, что использование геминеврина может привести к физической зависимости и к летальному исходу вследствие остановки дыхания. Наиболее эффективным средством для достижения медикаментозного сна А.Г.Гофман и Е.С.Лопиков считали сочетание геминеврина с седуксеном. Л.Н.Зинченко (1980) в своем исследовании отмечал высокую эффективность при алкогольных делириях гемодеза и настаивал на необходимости многократного его использования. А.М.Даниленко и соавт. (1981) отмечали необходимость достижения медикаментозного сна, как одного из условий терапии тяжелых алкогольных делириев. С этой целью они отдают предпочтение применению ГОМКа в сочетании с барбитуратами. Как указывается в публикации, такой продленный медикаментозный сон не только купирует психомоторное возбуждение и вегетативные расстройства, но и повышает общую эффективность корригирующей терапии. В.М.Вик и В.А.Романюк (1981) в качестве эффективного средство для купирования тяжелого алкогольного делирия, осложненного соматической патологией, предлагали применять гексенал.

И.В.Кестлер (1981) рекомендовал в/в вводить больным от 500 до 1500 мл жидкости в зависимости от тяжести состояния. Р.С.Ромась и соавт. (1982) при тяжелых алкогольных делириях, на фоне проводимой терапии, предлагали вновь использовать аминазин и тизерцин. Вместе с тем авторы подчеркивают необходимость строгого соблюдения дозировок препарата. И.В.Левенец (1982) отмечал, что при тяжелых алкогольных делириях имеет место срыв компенсаторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, что приводит к волемическим нарушениям. Указанные нарушения автор рекомендовал преодолевать с помощью низкомолекулярных декстранов и препаратов, улучшающих работу сердечной мышцы. А.П.Агарков и соавт. (1983) подчеркивают, что при алкогольном делирии необходимо использовать мочегонные средства. Е.А.Чуркин (1983) при тяжелых алкогольных делириях помимо традиционных методов лечения рекомендовал в комплексную терапию по показаниям включать такие мощные детоксикационные средства, как ЭГ и ГБО. Ш.К.Кенджаев и

М.Б.Асадов при описании клиники тяжелого алкогольного делирия выделяли сухой и влажный варианты и на этом основании предлагали дифференцировать проводимую терапию.

Э.Б.Первомайский (1982) в комплекс мероприятий, направленных на купирование отека и набухания головного мозга, предложил включать краниоцеребральную гипотермию. Автор полагал, что данный метод является одним из наиболее подходящих, так как применение ГБО (наиболее мощное средство детоксикации) не всегда приемлемо (например, при судорожном синдроме). Хотя метод гипотермии, возможно, и применим в терапии тяжелых алкогольных делириев, ссылка на невозможность применения ГБО при судорожном синдроме, как будет показано ниже, не имеет оснований. А.Н.Бачериков (1982) также указывает на высокую эффективность применения краниоцеребральной гипотермии, отмечая, что мнестико-интеллектуальные нарушения при данном методе лечения менее выражены, чем при традиционной терапии.

В 80-х годах в клиническую практику начал достаточно широко внедряться метод гипербарической оксигенации (ГБО). И.С.Романенко (1981) отмечала высокую эффективность ГБО при купировании тяжелых алкогольных делириев, в особенности при выраженной соматической декомпенсации, у больных с противопоказаниями к применению нейролептиков. В работах Е.А.Чуркина и соавт. (1983), Ю.В.Исхакова и соавт. (1983) подчеркивалось, что при ГБО-терапии, помимо улучшения психического состояния, закономерно уменьшалась ЧСС, нормализовалась ЭКГ. Это свидетельствовало об улучшении метаболизма сердечной мышцы. В.М.Морковкин и соавт. (1984) впервые предложили сочетанное применение ГБО и ЭГ у больных с тяжелыми алкогольными делириями. Они отметили, что последовательное применение обоих детоксикационных методов увеличивает разрешающую способность ЭГ. В.М. Морковкин и соавт. (1985), исследуя структуру судорожного синдрома при алкогольных делириях, пришли к выводу, что судорожный синдром при них не является противопоказанием к применению ГБО.

Наряду с разработкой различных методов терапии проводились также исследования различных биохимических аспектов алкогольных делириев. В.Ф.Колотилин (1980),

S.Spielpan и соавт. (1981) указывали, что при алкогольных делириях отмечается гипокалиплазмия и гипернатриемия. Одновременно с этим общее количество указанных электролитов в крови остается неизмененным.

М.Г.Гулямов (1980), М.Г.Гулямов и В.Ф.Коломиец (1981), Б.М.Асадов (1983), И.Р.Хасанов и соавт. (1984) отмечают, что при тяжелых алкогольных делириях в большинстве случаев имеет место метаболический ацидоз. В.С.Битенский и К.В.Москети (1984) при тяжелых алкогольных делириях обнаружили увеличение концентрации внутриклеточного натрия, что, по их мнению, является причиной отека и набухания головного мозга. И.Г.Чеснокова (1983) отмечала, что при тяжелых алкогольных делириях имеются различные патологические изменения в сердечно-сосудистой и дыхательной системах и желудочно-кишечном тракте.

Часть авторов в 80-е годы изучала психопатологические особенности тяжелых алкогольных делириев и их патоморфоз. Д.Д.Федотов и Е.А.Чуркин (1981) выделяли в развитии алкогольных делириев несколько стадий: галлюциноидную, галлюцинаторную и гиперкинетическую. Авторы указывали, что гиперкинетическая стадия является наименее благоприятной.

В 1983 году вышло в свет руководство "Алкоголизм". В главе, посвященной алкогольным психозам, А.К.Качаев и соавт. тяжелые алкогольные делирии рассматривали как особую форму алкогольных психозов, указывая, что при последних риск летального исхода достаточно велик. Авторы справедливо считали нецелесообразным выделение в отдельную форму смертельных делириев и ограничиваются лишь выделением профессионального и мусситирующего делириев, как различных этапов тяжелого алкогольного делирия.

Ш.Кенджаев (1985) выделил завершенный и незавершенный разновидности тяжелого алкогольного делирия и в соответствии с указанными формами предлагает различные варианты интенсивной терапии. Выделенным вариантам, по мнению автора, соответствуют различные параклинические картины заболевания.

Работы В.М.Морковкина и соавт. (1984), А.В.Картелишева и соавт. (1983 - 1986), А.Б.Гусова (1983) посвящены организационным аспектам терапии тяжелых алкогольных де-

лириев и выработке методики последовательного применения различных детоксикационных способов лечения.

И.Н.Бровина и Л.М.Насташинская (1982) изучали хронобиологические особенности летальности при острых алкогольных психозах. Авторы указывали, что наиболее высокая летальность наблюдается с января по май, а в течение суток наиболее часто смерть наступает в светлое время суток.

М.В.Игельник и соавт. (1990) в своей работе оценивали роль и место ЭГ в комплексной терапии тяжелых алкогольных делириев. Авторы описывали особенности проведения у больных тяжелым алкогольным делирием с отеком головного мозга, приводят клинические и параклинические критерии для оценки выраженности внутричерепной гипертензии. В указанной работе дана также характеристика эффективности различных вариантов терапии.

А.В.Картелишев и Н.С.Вернекина (1989, 1990, 1993) изучая патохимию мембранных липидов при тяжелых алкогольных психозах пришли к выводу, что имеется прямая зависимость между тяжестью заболевания и выраженностью мембранолитических процессов. В связи с этим авторы предложили в комплексную терапию тяжелых алкогольных делириев включать антиоксидантные препараты.

А.М.Даниленко (1991), изучая объективные критерии тяжести абстинентного алкогольного синдрома и делирия, пришел к выводу, что при тяжелом делирии отмечается самый высокий уровень всех печеночных ферментов и общей протеолитической активности.

В.А.Яковченко и соавт. (1995, 1996) при развитии у больных острых алкогольных психозов выявили повышение активности креатинкиназы, аспартатаминотрансферазы и глютаматдегидрогеназы, связанное с повреждением мышечной ткани.

Заканчивая обзор литературы, посвященной тяжелым алкогольным делириям, следует отметить, что относительно мало изучены общие закономерности течения заболевания и недостаточно четко определены критерии применения тех или иных способов терапии.

3.2. Клиника тяжелого алкогольного делирия

Прежде чем изложить клиническую картину заболевания, необходимо сказать, что к тяжелому алкогольному делирию нами относятся те случаи, которые различными авторами описываются как мусситирующий, профессиональный, смертельный, бормочущий, шепчущий делирий. Объединение перечисленных вариантов тяжелого алкогольного делирия в одну группу основано на том, что при всех указанных разновидностях, в отличие от классического делирия и других алкогольных психозов, имеется большая вероятность летального исхода.

Кроме того, в настоящее время, когда проводится массивная инфузионная терапия (с использованием значительного количества объемозамещающих средств) и в комплекс мероприятий включаются такие мощные детоксикационные средства, как ГБО и ЭГ, клиническая картина заболевания становится динамичной и психопатологические проявления меняются достаточно быстро. Нередки случаи, когда при поступлении в психореанимационное отделение заболевание определяется как профессиональный или мусситирующий делирий. После проведения соответствующей терапии явления мусситирования исчезают, но тем не менее делирий остается тяжелым. Имеются также случаи, когда у больных с профессиональным делирием при нарастании признаков отека и набухания головного мозга в течение нескольких часов отмечается появление признаков мусситирования. После проведения соответствующей терапии они исчезают и делирий вновь приобретает характер профессионального. Таким образом, в настоящее время квалификация состояния при тяжелом алкогольном делирии как "мусситирующего" или "профессионального" имеет зачастую лишь статический характер и мало отражает динамику картины заболевания в целом.

Что касается смертельных делириев, то мы поддерживаем мнение А.К.Качаева и соавт. (1983), которые справедливо указывают на нецелесообразность выделения этой формы в виде отдельного варианта тяжелого алкогольного делирия, так как летальный исход может наступить при различных его вариантах. Кроме того, в клинической картине смертельного делирия трудно выделить какие-либо признаки, которые не

встречались бы в той или иной форме при других вариантах тяжелого алкогольного делирия.

Тяжелый алкогольный делирий, как правило, развивается в возрасте от 25 до 60 лет. Причем наиболее часто - у лиц от 40 до 50 лет. Тяжелый делирий чаще всего возникает на III и реже - на II стадии алкоголизма, когда длительность злоупотребления алкоголем превышает 10-15 лет.

В преморбиде практически у всех больных отмечается первичное влечение к алкоголю, утрата количественного контроля, амнестические формы опьянения, снижение толерантности. Имеющий место абстинентный синдром характеризуется психическими расстройствами в виде тревоги, чувства напряжения, однако аффект тревоги и чувство напряжения обычно выражены не столь значительно и легко сменяется подавленностью, астенией, а иногда раздражительностью. Значительное место в абстинентном синдроме занимают соматические и неврологические (в особенности вегетативные) проявления. Необходимо отметить, что во во время абстиненции в 30% случаев имеют место эпилептиформные припадки, а в 20% - тяжелый делирий дебютирует эпилептиформными припадками.

У лиц с тяжелым алкогольным делирием в преморбиде выявляются и изменения личности, связанные преимущественно с III стадией алкоголизма, в виде общего эмоционального огрубения, утраты критики, ухудшения памяти, снижения побуждений и интересов, появления вялости, пассивности, безынициативности.

Имеет место и социальная дезадаптация, проявляющаяся в утрате семейных связей и профессиональном снижении. Как правило эти больные не работают или заняты малоквалифицированным физическим трудом, не связанным с плановыми заданиями и не требующим каждодневного присутствия на рабочем месте. Развитию тяжелого алкогольного делирия обычно предшествует длительная, но не всегда массивная алкоголизация. Чаще всего делирий развивается на 2-3 день после вынужденного или добровольного прекращения алкоголизации. Причем добровольный отказ от приема алкоголя больные обычно связывают с плохим самочувствием, а иногда с отсутствием желания. Однако явления алкогольного делирия могут развиваться и на фоне продолжающегося употребления

значительных доз алкоголя. Чаще всего психоз начинается с появления тревожного фона настроения, элементарных зрительных и слуховых галлюцинаций. На этом фоне в течение 2 - 3 дней развивается помрачение сознания по делириозному типу. При тяжелом алкогольном делирии, также как и при классическом, имеет место бред преследования. Однако в структуре психоза он не всегда является ведущим, нередко в клинической картине преобладают галлюцинаторно-бредовые переживания обыденного содержания, зачастую имеющие отношение к употреблению алкоголя.

Необходимо отметить, что моторный компонент возбуждения в рамках тяжелого алкогольного делирия выражен несколько слабее, чем при классическом. Поведение больных, несмотря на охваченность психопатологическими переживаниями, реже определяется имеющимися галлюцинаторно-бредовыми расстройствами. Возбуждение, как правило, ограничивается пределами собственной квартиры или рабочего места. Больные практически никогда не обращаются за помощью к малознакомым людям или представителям правоохранительных органов. Редко появляются люцидные окна.

Весьма существенным представляется наблюдающееся на данном этапе заболевания нарушение витальных чувств, направленных на обеспечение жизненно важных функций организма в виде подавления чувства жажды и голода.

Со стороны соматоневрологических проявлений обращает на себя внимание усиление блеска глаз и гипергидроз, иногда имеет место повышение температуры до субфебрильных цифр. Практически постоянно выявляются повышение АД (сист. 140 - 150, диаст. 100 - 90 мм рт. ст.), тахикардия 100 - 120. В легких выслушиваются единичные сухие хрипы, дыхание становится жестким, отмечается тахипноэ 22 - 24. Со стороны выделительной системы имеет место полиурия.

Описанная картина первого этапа тяжелого алкогольного делирия обычно длится не более 2 суток. К концу этого периода исчезает описанное С.Г.Жислиным "синтонное поведение внутри своего делирия". Несмотря на то, что бредовые идеи преследования и физического уничтожения могут быть актуальными, моторно больные остаются относительно спокойными. В дальнейшем высказывания начинают носит характер высказываний человека обреченного, убежденного, что

ему грозит неминуемая гибель, но тем не менее не предпринимающего никаких активных действий. Больные как бы примиряются со своей участью - "ладно убивайте... кончайте скорей".

На втором этапе развития тяжелого алкогольного делирия отмечается нарастание оглушения, внимание больных привлекается с большим трудом, исчезают люцидные окна, речь становится тихой, малоразборчивой, фон настроения приобретает характер монотонной тревоги. Моторное возбуждение ограничивается пределами постели. Временами на этом фоне отмечается усиление моторного возбуждения, носящего нецеленаправленный характер. В последующем указанные состояния прерываются непродолжительным, неглубоким сном. Наблюдаются диффузное нарастание мышечного тонуса и усиление тремора вплоть до появления тремора всего тела.

Со стороны вегетативной нервной системы выявляются противоположные проявления симпатической и парасимпатической отделов - гипергидроз, который сменяется сухостью кожных покровов, а затем вновь появляется гипергидроз; гиперсаливация сменяется сухостью рта, а затем вновь отмечается гиперсаливация. Обнаруживается преходящее снижение АД до нормальных цифр. Однако последнее не сопровождается нормализацией частоты пульса и улучшением его свойств. Продолжает присутствовать тахипноэ. Полиурия сменяется олигурией.

Эта стадия тяжелого алкогольного делирия длится от нескольких часов до суток. Необходимо подчеркнуть, что описываемые изменения обычно мало привлекают внимание врачей. Нередко ограничение моторного возбуждения пределами постели, уменьшение гипергидроза и "нормализация" АД воспринимается как улучшение состояния, вследствие проводимой терапии.

На 3 этапе заболевания нарастает оглушение, больные перестают выполнять инструкции, реагируют только на громкий оклик, внимание привлекается с большим трудом, нередко они лишь фиксируют взгляд на беседующем с ними враче. Высказывания носят отрывочный характер, голос тихий, ослабленный, удается разобрать лишь отдельные слова. Имеет место общий тремор, отмечаются непродолжительные пе-

риоды поверхностного сна. Вне этих периодов наблюдается обирание.

Нарушения вегетативной нервной системы начинают носить постоянный характер и практически не меняются на протяжении всего периода заболевания. Кожа и видимые слизистые становятся сухими, язык обложен коричневатым налетом, отмечается сальность и гиперемия лица, акроцианоз. Со стороны периферической нервной системы наблюдаются признаки, отражающие появление и усиление симптомов отека и набухания головного мозга. Это подтверждается данными эхограммы и обследованием глазного дна.

Со стороны соматической сферы отмечаются следующие изменения: одышка увеличивается до 30 - 34, дыхание становится неглубоким, ослабленным (что часто затрудняет аускультативную оценку состояния), тоны сердца приглушены, на ЭКГ выявляются признаки алкогольной миокардиодистрофии в виде удлинения QRST и сглаживания зубца Т. Обнаруживаются также нарушения функции печени, клиническими проявлениями которых являются увеличение и болезненность при пальпации. Из результатов дополнительных исследований обращает на себя внимание умеренная гипербилирубинемия, появление прямого билирубина, гипопротеинемия, снижение уровня альбуминов и повышение уровня глобулинов, снижение содержания холестерина.

В моче появляется белок, увеличивается количество форменных элементов (свыше 20 - 30 эрит. и 30 - 40 лейк. в п/з). В крови отмечается смещение лейкоцитарной формулы влево, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Необходимо подчеркнуть, что при тяжелом алкогольном делирии имеет также место изменение реологических свойств крови - увеличение гематокрита, укорочение времени свертывания крови, уменьшение ЦВД. На этом фоне изменения КОС крови характеризуются как субкомпенсированный метаболический ацидоз, наблюдаются также определенные сдвиги в ВЭБ плазмы крови.

Таким образом, как следует из выше приведенных данных 3 этап заболевания представляет собой критическое состояние, во время которого обнаруживаются значительные нарушения в системах саморегуляции организма.

Наблюдающиеся при тяжелом алкогольном делирии отклонения указывают на нарушение центрального кровообра-

щения в виде частого малого пульса, вначале повышения, а затем снижения систолического и диастолического давления, уменьшения амплитуды АД. Имеются также признаки нарушения микроциркуляции в виде бледности, синюшности и мраморности кожных покровов.

Одновременно с этим снижение ЦВД, повышение гематокрита и в особенности СОЭР в сочетании с сухостью кожных покровов и видимых слизистых указывают на уменьшение ОЦК. Уменьшение ОЦК, главным образом за счет уменьшения ОЦП, является частным проявлением общей обезвоженности организма. Одной из причин общей обезвоженности является усиленное психомоторное возбуждение, которое само по себе протекает с усилением потребления воды. В связи с учащением дыхания повышается потеря воды легкими, имеет место усиленное потоотделение (иногда в виде профузного пота) и полиурия. Кроме того, как было указано ранее, при повышении температуры перспирация увеличивается.

Таким образом, при тяжелом алкогольном делирии имеет место усление потребления воды. Кроме того, отмечается подавление витальных чувств - жажды и голода и, следовательно, резко ограничивается количество воды, поступающей в организм с жидкостями и твердой пищей.

То есть на 3 этапе заболевания резкое обезвоживание организма связано с повышением потребления воды и уменьшением ее поступления.

Уменьшение при тяжелом алкогольном делирии ОЦК, приводит к уменьшению венозного притока к сердцу, снижению ЦВД и уменьшению ударного объема сердца. Имеющий место дефицит ОЦК вызывает активацию симпатоадреналовой системы, увеличивается тонус магистральных сосудов, сосудов скелетных мышц, почек, кожи. Происходит резкое увеличение периферического сопротивления. Наблюдаемое снижение органного и тканевого кровотока приводит к усилению имеющегося метаболического ацидоза (последнее находит свое отражение в смещении pH в кислую сторону, увеличении парциального давления кислорода) и, следовательно, гипоксии тканей и органов.

Как известно, нарастание метаболического ацидоза в организме главным образом компенсируется активацией буферных систем, что в конечном счете выражается в усилении вы-

ведения с мочой ионов водорода и увеличении поглощения кислорода легкими. Последнее приводит к компенсаторному увеличению частоты дыхания и нарастанию одышки. Уменьшением ОЦК объясняется также и уменьшение мочеотделения. Но при централизации кровообращения происходит резкое уменьшение почечного кровотока и, несмотря на увеличение почечного давления, уменьшается клубочковая фильтрация. Однако уменьшение почечного кровотока не вызывает нарушения концентрационной функции почек, на что указывает отсутствие снижения удельного веса мочи. Помимо этого, очевидно, происходит усиление реабсорбции воды, на что указывает выявляющееся в значительном количестве случаев увеличение удельного веса мочи.

Таким образом, наблюдающаяся на III этапе тяжелого алкогольного делирия острая почечная недостаточность обусловлена преренальными факторами и не связана с нарушениями концентрационной и выделительной функций почек. Об этом свидетельствует и отсутствие нарастания уровня креатинина крови.

Уменьшение ОЦК приводит также и к нарушению перфузии тканей, которое сопровождается изменением реологических свойств крови. Но реологические свойства крови не в меньшей степени меняются в связи со значительным уменьшением ОЦП. Изменение реологических свойств крови проявляется в увеличении ее вязкости и укорочении времени свертывания.

Наблюдаемые при тяжелом алкогольном делирии изменения со стороны печени в виде появления прямого билирубина в крови, увеличения аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланин-аминотрансферазы (АЛТ), уменьшения соотношения белковых функций отражают различную степень печеночной недостаточности, проявляющуюся в снижении детоксикационной (витальной) функции печени.

Рассматривая организм как высокоорганизованную саморегулирующуюся систему, тяжелый алкогольный делирий следует относить к состояниям, протекающим преимущественно с метаболической гипоксией.

Дальнейшее течение тяжелого алкогольного делирия, при поступательном развитии психоза, зависит от многих факто-

ров и, первую очередь, от степени выраженности печеночной недостаточности и нарушения свертывания крови.

В зависимости от изложенного выше наблюдается несколько вариантов течения тяжелого алкогольного делирия.

3.2.1. Тяжелый алкогольный делирий с присоединением дыхательной недостаточности

При тяжелом алкогольном делирии в 30% случаев развивается воспаление легких. Диагностика пневмонии в течение первых дней заболевания представляет определенные сложности, т. к. в большинстве случаев дыхание бывает ослабленным, поверхностным, что затрудняет правильную оценку аускультативной картины. Обычно в течение первых 3 - 5 дней от начала психоза выслушиваются единичные сухие и мелкопузырчатые хрипы, преимущественно в задне-нижних отделах. Одновременно с этим отмечается усиление одышки, в крови имеет место сдвиг лейкоцитарной формулы влево, со значительным увеличением палочкоядерных нейтрофилов, появление юных клеток, уменьшение количества лимфоцитов и ускорение СОЭ.

В части случаев (10%) пневмония существенно утяжеляет дальнейшее течение делирия - нарастает одышка - до 40 в мин, в связи с чем больные как правило, переводятся на ИВЛ. Существенно отметить, что при тяжелых алкогольных делириях в 2% случаев крупозная пневмония является непосредственной причиной летального исхода, а еще в 3% случаев пневмония выступает как одна из совокупных причин летального исхода.

Таким образом, пневмония является не только довольно частым, но и грозным осложнением тяжелого алкогольного делирия, в значительной мере определяющим дальнейшее течение заболевания.

По сути дела, в этих случаях тяжесть состояния больного усугубляется вследствие присоединения к метаболическому ацидозу дыхательного ацидоза. Или, по классификации С.Н.Ефуни, к метаболической гипоксии присоединяется гиподиффузная респираторная артериально-гипоксиемическая гипоксия. Последняя утяжеляет клиническую картину заболевания - нарастают признаки отека и набухания головного моз-

га, усиливаются нарушения макро- и микроциркуляции, свертывающей и противосвертывающей систем крови, которые, в свою очередь, углубляют дыхательную недостаточность по замкнутому кругу.

3.2.2. Тяжелый алкогольный делирий с присоединением сердечно-сосудистой недостаточности

Прежде чем рассмотреть указанный вариант, необходимо отметить, что сердечно-сосудистая система чрезвычайно чутко реагирует на все изменения, имеющие место в организме как в соматической, так и в неврологической и психической сферах. В связи с этим не всегда легко однозначно решить вопрос об изменениях показателей АД и ритма сердца. Не всякое снижение АД до нормы следует рассматривать как нормализацию состояния, связанную с проводимой терапией, когда уменьшается общее периферическое сопротивление и улучшается микроциркуляция. Нормализация АД (несмотря на проводимое лечение) может быть начальным проявлением истощения сосудистого центра и склонности к коллаптоидным состояниям.

Выше изложенное указывает на то, что к оценке состояния сердечно-сосудистой системы следует подходить с осторожностью, с учетом всех показателей, которые в той или иной степени могут оказать на нее влияние. При летальных исходах макроскопически подтверждается преимущественно сердечная недостаточность, в то время как сосудистая недостаточность, имевшая место в клинике в виде склонности к затянувшимся коллаптоидным состояниям, патологоанатомически подтверждается лишь изменениями в надпочечниках. Причем изменения в надпочечниках находят и при других причинах летального исхода - таких, как дыхательная недостаточность, отек и набухание головного мозга и т. д.

Столь значительное внимание при тяжелых алкогольных делириях сердечно-сосудистой системе уделяется потому, что с самого начала психоза в большинстве случаев имеют место повышение АД и тахикардия. Примерно у трети больных наблюдается тахиаритмия, связанная с электролитными нарушениями, которая быстро купируется в результате проводимой терапии.

При тяжелых алкогольных делириях нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде алкогольной миокардиодистрофии выявляются 25% случаев. Эти изменения на ЭКГ выражаются в удлинении комплекса QRST и уплощении зубца T, отмечаются также очаги ишемии в грудных отведениях. На фоне проводимой терапии указанные изменения обычно претерпевают определенную положительную динамику.

При тяжелых алкогольных делириях сердечно-сосудистая недостаточность как непосредственная причина летального исхода выступает в 2-3% случаев. Несколько реже (1%) сердечно-сосудистая недостаточность расценивается как фактор, усугубляющий течение основного заболевания. При появлении признаков сердечно-сосудистой недостаточности утяжеление клинической картины заболевания происходит за счет уменьшения минутного объема кровообращения, иными словами, имеется кардиогенная гемодинамическая гипоксия малого сердечного выброса.

3.2.3. Тяжелый алкогольный делирий, протекающий на фоне субкомпенсированной печеночной недостаточности

Выделение данного варианта тяжелого алкогольного делирия несколько условно. Это в первую очередь связанно с тем, что само понятие печеночной недостаточности не имеет четких границ. Как известно, печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов (С.М.Подымова, 1988). К основным функциям печени относятся обмен белков, углеводов, секреция желчи, детоксицирующая функция. Необходимо особо подчеркнуть, что все факторы свертывания крови, за исключением VII, синтезируются гепатоцитом. Кроме того, печень является единственным мéстом синтеза альбуминов, фибриногена, протромбина, проконвертина, проакцелерина. В печени образуется основная масса α-глобулинов, значительная часть β-глобулинов, гепарина, ферментов. Важно также отметить, что одновременно с этим конечные этапы катаболических изменений белковых тел в печени представляют и ее детоксицирующую функцию.

При печеночной недостаточности алкогольного генеза (алкогольный гепатит, жировой гепатоз, алкогольный цирроз), равно как и при других заболеваниях печени, нарушения различных функций происходят неравномерно. Более того, при одних и тех же заболеваниях нарушение различных факторов свертывания крови происходит в неодинаковой степени. Это, естественно, затрудняет однозначную оценку печеночной недостаточности. Кроме того, при ценке печеночной недостаточности возникают дополнительные трудности в связи с тем, что клинический анализ крови, его динамика и появление субфебрильной температуры не могут толковаться однозначно. Тем не менее представляется целесообразным выделение варианта, протеающего на фоне субкомпенсированной печеночной недостаточности. При субкомпенсированной печеночной недостаточности помимо клинических проявлений (гепатомегалия, появление сосудистых звездочек, печеночных ладоней, отеков) имеют место увеличение прямого билирубина, тимоловой пробы, АЛТ, АСТ, снижение альбуминов до 40%.

При тяжелых алкогольных делириях примерно в половине случаев можно говорить о той или иной степени субкомпенсированной печеночной недостаточности. В этих наблюдениях имеет место углубление метаболической гипоксии.

Важно отметить, что практически во всех случаях летального исхода при вскрытии отмечается жировой гепатоз или мелконодулярный цирроз печени. Вместе с тем при тяжелых делириях печеночная недостаточность как непосредственная причина смерти выступает крайне редко, т. е. при тяжелом алкогольном делирии летальный исход в подавляющем большинстве случаев наступает раньше, чем развивается крупнонодулярный цирроз печени.

3.2.4. Тяжелый алкогольный делирий, протекающий с нарастанием угнетения сознания

При данном варианте тяжелого алкогольного делирия при утяжелении клинической картины заболевания в первую очередь отмечается нарастание оглушенности вплоть до развития сопора, а в части случаев и комы. Иными словами, в

этих случаях, по существу, происходит углубление имеющейся метаболической гипоксии.

Необходимо отметить, что когда при тяжелом алкогольном делирии наступает летальный исход, то на вскрытии практически всегда обнаруживаются отек и набухание головного мозга. Причем в 75% отек и набухание головного мозга является непосредственной причиной смерти.

Псевдотуморозный синдром. При любом варианте тяжелого алкогольного делирия, в особенности с преобладанием общемозговых явлений, обнаруживаются очаговые симптомы. Наиболее часто они появляются в виде анизокории, сглаженности носогубных складок, девиации языка, неравномерного угнетения сухожильных рефлексов конечностей. Одновременно с указанными очаговыми симптомами имеются ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Бабинского, Брудзинского. Иными словами, одновременно с очаговой симптоматикой, наблюдаются менингеальные проявления. Обычно указанные симптомы появляются в первые часы утяжеления состояния и реже на фоне проводимой терапии. Исследование глазного дна в этих случаях обнаруживает наличие признаков отека головного мозга. На эхограмме смещение срединных структур не обнаруживается, однако появляются дополнительные эхокомплексы, указывающие на повышение внутричерепного давления.

Диагностика псевдотуморозного синдрома при тяжелых алкогольных делириях крайне затруднительна. Помимо этого часто отсутствуют объективные сведения в момент поступления больного в отделение психореанимации. Особенно увеличиваются диагностические затруднения, если перед поступлением в стационар имеют место травмы или делирий дебютирует судорожным синдромом. О наиболее вероятных причинах возникновения менингеальных и очаговых симптомов в описанных случаях можно судить только после длительного динамического наблюдения и спинномозговой пункции.

Улучшение состояния больных тяжелым алкогольным делирием обычно начинается с уменьшения нарушений витальных функций организма: - стабилизируются диурез, АД и другие показатели гемодинамики, исчезает сальность лица, уменьшается эксикоз, кожные покровы становятся эластичными, влажными, постепенно исчезает коричневатый налет на

языке. Тоны сердца слышны четче, звучнее, нормализуется перистальтика кишечника, снижается гиперестезия и болезненность мышц нижних конечностей при пальпации. Значительно улучшается микроциркуляция - исчезают мраморность и синюшность кожных покровов.

Общее улучшение состояния в виде соматоневрологических изменений обычно сопровождается улучшением психического статуса. В первую очередь удается ненадолго привлечь внимание больных. Они начинают реагировать на обращенную громкую речь и выполняют некоторые наиболее простые инструкции. Зачастую в это время пациенты остаются дезориентированными в месте и времени. Часто место своего пребывания называют больницей или поликлиникой, правильно определяют, что их окружают врачи и медицинский персонал, однако по вечерам вновь возникают делириозные эпизоды. В это же время отмечаются усиление тремора рук, дизартрия и поперхивание. Необходимо отметить, что при появлении ориентировки в месте больные начинают контролировать естественные отправления. Но появление признаков помрачения сознания в вечернее и ночное время сопровождается недержанием мочи.

По мере редукции психотических проявлений на первый план в клинической картине начинают выступать явления фиксационной амнезии, кроме того, обращает на себя внимание некоторое недоосмысление задаваемых вопросов и инструкций. Отмечаются также общая слабость, парестезии, снижение чувствительности вместе с увеличением болезненности мышц конечностей при пальпации.

При улучшении состояния, обычно через 10- 5 дней после начала психоза, появляется стойкая ориентация в месте, а затем и во времени, уменьшаются сонливость и явления выраженной астении, появляется интерес к окружающей действительности. Одновременно с этим обращает на себя внимание раздражительная слабость и выраженная психическая и физическая истощаемость.

Необходимо отметить, что при обратном развитии психоза раздражительная слабость, психическая и физическая истощаемость обычно выражены в тех случаях, когда на высоте тяжелого алкогольнго делирия наблюдается присоединение пневмонии. А при делирии с печеночной недостаточ-

ностью и выраженными общемозговыми явлениями на первый план выступают аспонтанность, безразличие, эмоциональная тупость и интеллектуальное снижение.

Как было отмечено ранее, в части случаев алкогольный делирий дебютирует судорожным синдромом. Сравнительный анализ показал, что как по глубине психопатологических расстройств, так и по длительности течения делирий, дебютирующий судорожным синдромом, не отличается от других тяжелых алкогольных делириев. Очевидно, это связано с тем, что используемые в настоящее время методы дезинтоксикации и регидратации являются патогенетически оправданными. Иначе говоря современная комплексная терапия изменила прогностическую значимость судорожного синдрома при тяжелых алкогольных делириях.

Приводим соответствующее наблюдение.

Т.Р.М. 29 лет. Мать больного страдает шизофренией. Отец больного в течение 15 лет злоупотребляет алкоголем, однако к врачам по этому поводу не обращался. Сам больной родился в срок от второй беременности. С двухмесячного возраста посещал ясли, а затем детский сад. В дошкольном возрасте перенес грипп "с осложнением на нервную систему" - боялся оставаться один, однако эти страхи прошли в течение 2 лет. По характеру всегда был драчливым, но добрым, заступался за своего младшего брата. Вместе с тем сам мог его "отлупить". В школу пошел своевременно, однако учеба не интересовала. С 12-летнего возраста стал заниматься конькобежным спортом. После окончания школы поступил в вуз. Во время учебы в институте был призван в армию. Служил в пожарных войсках. Во время тренировки (20 лет) упал с 4 этажа, потерял сознание, в связи с чем находился на стационарном лечении 2.5 месяца. Был демобилизован досрочно. Вновь приступил к занятиям в институте, однако учиться не смог, взял академический отпуск. Женился. От брака имеет двоих детей. Устроился работать грузчиком в мебельный магазин. Появились деньги, начал злоупотреблять алкоголем 2 - 3 раза в месяц (около 200 мл водки). Перестал заниматься спортом, так как не было перспективы. В 23 года был осужден на 3 года за хищение государственного имущества.

Из мест заключения был освобожден досрочно. Через полгода вновь был осужден на 1.5 года в связи с дракой. После освобождения из заключения вначале работал товароведом в магазине, но "сидячая работа" быстро разонравилась. Устроился жестянщиком, проработал всего 10 месяцев. Продолжал злоупотреблять алкоголем. Выпивал уже 2 - 3 раза в неделю не менее 300 - 400 мл водки. В состоянии

опьянения становился раздражительным, конфликтным, начинал брюзжать, иногда даже плакал. С 25 лет появились запои, обычно продолжающиеся до 2 недель. В это время выпивал каждый день до 300 мл водки, а к концу запоя опьянение наступало всего лишь от 50 мл водки.

После самостоятельного обрыва запоя в течение 3 - 5 дней чувствовал себя "отвратительно", ничего не хотелось делать, мешала слабость, дрожало все тело. Одновременно с этим исчезала тяга к алкоголю. В последующем запои возникали через каждые 2 месяца и длились до 3 - 4 недель, причем опьянение наступало от меньших доз. Во время запоев ходил на работу в нетрезвом виде, не спал ночи напролет, лишь под утро дремал в течение 1 - 2 часов, затем вставал и начинал искать спиртное. В течение последующих двух лет перестал интересоваться семьей, всю зарплату тратил "на выпивку". В течение последнего года в период абстиненции возникали состояния "непроизвольного напряжения мышц конечностей", во время которых больного начинало "выкручивать", появлялся холодный пот. Во время таких приступов сознания не терял, оставалось лишь ощущение мышечной боли в конечностях, а иногда и чувство онемения. Сам больной указанным расстройствам значения не придавал.

Перед стационированием злоупотреблял алкоголем в течение 6 дней, каждый день выпивал до 700 мл вина, перестал спать по ночам. В течение последних 3 суток перед стационированием стал видеть странные сны, в связи с чем предпочитал не закрывать глаза и засыпал только днем. За 2 дня до стационирования самостоятельно оборвал запой. Появились жажда, выраженная потливость, усилилась тревога, возникли беспочвенные опасения за свою жизнь, жене начал говорить о том, что его, возможно, "уничтожат", начал проверять замок в подъезде и от входной двери. В последующем был осмотрен психиатром. Во время осмотра наблюдался эпилептиформный припадок с потерей сознания и клонической фазой. После припадка наступил кратковременный сон. В тот же день больной был доставлен в психиатрическую больницу.

При поступлении: жалуется на боли в области сердца. Подозрительно озирается, испытывает страхи, видит "чертей". Во время беседы с врачом приемного покоя внезапно начал выкрикивать "вон они пришли, их трое". В неврологическом статусе отмечается лишь тремор вытянутых рук. Соматический статус без особенностей.

При поступлении в отделение: искал помощи, охал, затем внезапно набросился на медбрата, полагая что это его знакомый, с которым "недавно подрался". Был тревожным, суетливым, просил немедленно "назначить укол". В соматическом статусе обращали на себя внимание обложенность языка серым налетом, тахикардия - до

100. В крови: лейк. 11700, лимф. 15. В моче: уд. вес 1030, моча мутная, белок 0.033%, лейк. 6 - 8 в п/з, эрит. неизмен. - ед. в п/з.

В течение суток состояние больного стало ухудшаться, теператyра повысилась до 38.0° С. По-прежнему оставался дезориентированным в месте и времени, на вопросы отвечал только после неоднократных повторений. Причем ответы носили формальный характер. Оставался возбужденным, куда-то стремился, полагал, что находится дома, временами - на работе. В окружающих "узнавал" своих знакомых, с которыми ранее употреблял алкоголь. Старался проявить по отношению к окружающим агрессию. Иногда на фоне проводимой терапии возбуждение сменялось периодами истощения, во время которых внезапно затихал и засыпал. Однако сон был поверхностным, просыпался через 10 - 15 минут. Через 6 дней после поступления в психиатрическую больницу был переведен в психореанимационное отделение, где состояние при поступлении было расценено как тяжелое. Лежит на спине с закрытыми глазами, временами их открывает, начинает фиксировать взгляд на окружающих предметах. Старается подняться с кровати, кого-то зовет по имени. При неоднократном обращении правильно называет свое имя и фамилию, ориентирован во времени частично. Дезориентирован в месте, иногда отвечает на задаваемые вопросы, но ответы односложные в стиле "да" и "нет". Время от времени разглядывает свою постель, старается стряхнуть с нее невидимые предметы, пытается заглянуть под кровать.

В неврологическом статусе обращает на себя внимание тремор вытянутых рук. Соматический статус: кожные покровы бледные, лицо сальное, гиперемированное, на ягодицах пролежни, на левой пятке серозный пузырь. Язык сухой, обложен коричневатым налетом. В легких дыхание ослабленное в нижних отделах. ЧД 20. Тоны сердца приглушены, ЧСС 80, АД 90/50 мм рт. ст. Печень выступает из под края реберной дуги на 4 см, край печени плотный. Отмечается отечность левого голеностопного сустава. Температура 38.4° С. ЦВД ниже нуля. В крови; билирубин общий - 1.0, прямой - 1.0, холестерин - 187, остаточный азот - 41, мочевина - 63, общий белок - 10, сахар крови - 100мг%, сулемовая проба - 1.6, Гематокрит - 51, вязкость крови - 5.1, фибриноген - 643.8 мг%, на ЭКГ - гипертрофия правых отделов сердца и левого желудочка. Замедление внутрижелудочковой проводимости, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Отмечается субкомпенсированный метаболический ацидоз. Больному начата дезинтоксикационная и регидратационная терапия. Однако состояние стало прогрессивно ухудшаться, нарастали клинические проявления сопора, на эхограмме появились дополнительные эхокомплексы, указывающие на нарастание отека и набухания головного мозга. Отмечался развернутый эпилептиформный припадок с тонической и

клонической фазами. После припадка отмечалось увеличение ЧСС до 160, ЧД наросла до 34. В связи с углублением дыхательной недостаточности больной был переведен на управляемое дыхание. На ИВЛ больной находился в течение 4 часов. На второй день был проведен сеанс ГБО, а через час - ЭГ. На следующий день состояние пациента расценивалось как средней тяжести. Ориентирован в месте правильно, во времени- частично, амнезировал последние три дня.

Жалуется на общую слабость. Легко истощаем. На вопросы отвечает после некоторой задержки. Некоторые сложные вопросы недопонимает, дает на них общие односложные ответы. Сальность лица исчезла, имеет место лишь гиперемия. На ягодицах, стопах и крестце имеются пролежни. ЧД - 20, тоны сердца чистые, несколько приглушенные, пульс 96, дефицита нет. АД - 130/80 мм рт. ст. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Активно переворачивается в постели, аппетит удовлетворительный, пищу принимает самостоятельно. В крови: тромб. 147000, лейк. 12200, появились юные клетки, палочк. 37, лимф. 15, соэ 45, билир. 0.2, ост. азот. 33, мочев.46, сулемовая проба 1.8. В анализе мочи исчез белок, обнаруживаются единичные лейкоциты в п/з.

На 8 день стационирования вечером имел место эпилептиформный припадок с тонической и клонической фазами. После припадка больной уснул, на второй день вечером в течение часа имели место слуховые галлюцинации, появилась тревога, звал на помощь медсестер, жаловался на чувство страха.

В последующем состояние постепенно улучшается, продолжает получать инфузионную терапию. За время нахождения в отделении психореанимации получил 6 сеансов ГБО. В целом их переносил хорошо. Если вначале сеансы у него вызывали тревогу, то в последующем после начала сеанса, уже через 10 - 15 минут больной засыпал и дремал. Проведение ГБО ускорило заживление пролежней.

За время пребывания в отделении психореанимации уменьшилась астения, улучшилось самочувствие, перестал жаловаться на слабость, вялость и безразличие. Необходимо также отметить, что раздражительность редуцировалась в течение первых 5 дней после поступления в отделение.

Вегетативные расстройства стали сглаживаться. Наиболее выраженными были соматические расстройства в виде увеличения печени, появления биохимических и клинических отклонений, указывающих на нарушение детоксикационной функции печени, а также отражающих развитие гиповолемии с последующим нарушением и усугублением отклонений в свертывающей системе крови. На тяжесть соматических и общебиологических расстройств указывали пролежни на крестце, ягодицах, пятках, локтях.

На 21 день после стационирования был переведен в общепсихиатрическое отделение, а еще через 6 дней (в связи с отказом от лечения алкоголизма) был выписан домой.

Таким образом, в представленном случае тяжелый алкогольный делирий развился в возрасте 29 лет у личности с наследственной отягощенностью психическими заболеваниями. С 20-летнего возраста начали формироваться первые признаки алкоголизма, а в последующем, наряду с нарастанием толерантности, отмечалось социальное снижение личности. Алкоголизация приняла характер запоев. Примерно с 27 лет периоды запоев начали удлиняться, а светлые промежутки укорачиваться. В 29 лет наблюдался первый алкогольный психоз в виде тяжелого алкогольного делирия. Тяжесть делирия была обусловлена наличием психических, соматических и неврологических расстройств. Уже в течение первых суток пребывания в отделении у больного начал нарастать метаболический ацидоз, к которому присоединилась дыхательная недостаточность, в связи с чем больной был переведен на ИВЛ. Учитывая наличие достаточно тяжелых осложнений, перед проведением ЭГ больному была начата ГБО. Необходимо отметить, что в день проведения первого сеанса ГБО через 6 часов наблюдался припадок. Однако моторный компонент его был выражен незначительно и длился всего 20 сек. После проведения первого сеанса ГБО появилась возможность проведения сеанса ЭГ (имеется в виду, что после сеанса ГБО нарушения со стороны свертывающей системы были менее выраженными). Больной находился в стационаре 26 дней, из них в отделении реанимации 14 дней.

ОСТРАЯ АЛКОГОЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ГАЙЕ-ВЕРНИКЕ

4.1. История вопроса и современное состояние проблемы

Острые алкогольные энцефалопатии впервые были описаны Гайе (1875) как "диффузная энцефалопатия". В последующем Вернике (1881) дал им определение - "верхний острый полиоэнцефалит". Вместе с тем необходимо отметить, что Маньян в книге "Алкоголизм - различные формы алкогольного бреда и их лечение" (1872) в числе других приводит историю болезни (N 18), которая в значительной степени соответствует состояниям, впоследствии описанным под названием острой алкогольной энцефалопатии (геморрагический вариант).

Как справедливо указывали А.К.Качаев и соавт. (1983), первое место в разработке клиники алкогольных энцефалопатий принадлежит С.С.Корсакову, который не только выделил в особую группу заболевание позднее названное его именем, но и описал другие типы, относимые в настоящее время к острым алкогольным энцефалопатиям.

Э.Крепелин (1912) отмечал, что описанный Вернике верхний геморрагический полиоэнцефалит (имеется в виду патологоанатомическая картина) часто связан с корсаковским психозом. Е.Блейлер(1920) полагал, что выделение среди острых алкогольных психозов белой горячки, болезни Корсакова, псевдопаралича и верхнего полиоэнцефалита не несет "принципиальных границ". Вместе с тем автор выделяет (как одну из патологических форм) случаи нарастания неврологической симптоматики в виде пареза глазных мышц, протекающих с белой горячкой.

Кант (1933) опубликовал работу, в которой отметил, что при состояниях, описанных Вернике, нет воспаления в ис-

тинном понимании этого слова, в связи с чем он назвал их псевдоэнцефалитом Вернике.

В том же году вышла в свет работа Шильдера и Бендер. Авторы обратили внимание, что в случаях, описанных ранее Гайе и Вернике, отмечается выраженная кахексия, а в части случаев болезнь стремительно прогрессирует и быстро наступает летальный исход.

В.А.Гиляровский (1935) отмечал, что при длительном отравлении алкоголем возможны нарушения со стороны черепных нервов и имеется вероятность развития верникевского полиоэнцефалита.

Coarman и соавт. (1950) при ЭЭГ-исследовании 21 больного алкогольной энцефалопатией, у которых наблюдался тяжелый алкоголизм, конфабуляторный амнестический психоз, нистагм и периферическая невропатия, в 17 случаях обнаружили различные отклонения от нормы. В 15 наблюдениях на ЭЭГ отмечалось преобладание умеренной активности. Как отмечали авторы, взаимосвязи между изменениями на ЭЭГ и выраженностью и длительностью психоза, нистагмом и полиневропатиями выявить не удалось.

Н.Еу (1954) пришел к выводу, что алкогольные энцефалопатии Гайе-Вернике представляют собой синдром Корсакова. Ссылаясь на мнение Клипеля, Дюпре и Лермита, автор указывает, что причиной возникновения тех или иных состояний являются нарушения общего метаболизма и недостаток витамина тиамина.

Green и соавт. (1941), Wardener и Lennox (1947), Girard и соавт. (1953) расценивали энцефалопатию как мозговое бери-бери.

С.Г.Жислин (1965) алкогольную энцефалопатию Гайе-Вернике относил к органическим психозам алкогольной природы, в возникновении которой фактору витаминной недостаточности принадлежит первостепенная роль. Автор отмечал, что энцефалопатия Гайе-Вернике является редким заболеванием. Близкими к нему формами являются описанные Шильдером и Биндер.

С.Г.Жислин полагал, что сродство всех форм алкогольных органических психозов не подлежит сомнению, хотя "необходимо признать, что корсаковский психоз по своей

клинической картине, течению и отчасти по патогенезу занимает среди них самостоятельное место".

R.Pluvinage (1965) указывал, что отдельные подострые формы алкогольной энцефалопатии различаются скорее патологоанатомически, чем клинически. Их патогенетической основой, по мнению автора, является хронический авитаминоз В и РР. Pluvinage отмечал, что при энцефалопатии Гайе-Вернике для периода выраженных расстройств характерна прогрессирующая оглушенность с последующей дезориентировкой во времени и пространстве, спутанностью, массивными расстройствами памяти, ложными узнаваниями, напоминающими иногда корсаковский синдром. Имеющееся прогрессирующее нарушение сознания все более приближается к коме, перемежается делириозными эпизодами с ажитацией и быстро приводит к смерти больного.

Для неврологической картины в данных случаях характерна постоянная общая гипотрофия мышц, двигательные автоматизмы (хватательный, сосательный, ощупывания). В последней стадии заболевания появляются глазодвигательные нарушения. Одновременно с этим развивается быстрая потеря веса, расстройства водно-солевого обмена, сердечные аритмии, гипертермия центрального генеза, расстройства дыхания. Необходимо отметить, что спинномозговая жидкость может быть прозрачной или содержать умеренное количество белка при обычном цитозе. Если больные выживают (при массивной витаминотерапии) то у них развивается состояние хронической энцефалопатии с явлениями выпадения психических функций с субкомпенсацией.

Pluvinage считал, что острые алкогольные энцефалопатии практически не отличимы от кортикального ламинарного склероза, описанного Морелем. Он также указывал, что Alexander (1940) при отмене витамина тиамина у голубей удалось добиться состояний, схожих с энцефалопатией Гайе-Вернике.

Х.Г.Ходос (1963) отмечал, что среди заболеваний, при которых возникают алкогольные полиневриты, прочно занимают свое место белая горячка, энцефалопатия Гайе-Вернике, корсаковский психоз, алкогольные галлюцинозы и алкогольный полиневрит. Решающим фактором при возникновении алкогольной полиневропатии автор считает авитаминоз В-1.

Вместе с тем Х.Г.Ходос, ссылаясь на С.С. Корсакова, подчеркивал немаловажную роль в возникновении алкогольных полиневритов вторичной эндогенной интоксикации.

А.М.Вагер (1966) отмечал, что термин "энцефалопатия" впервые был применен в 1839 году Traquerel de Plache для обозначения тяжелых нейросиндромов при хронической свинцовой интоксикации, характеризующихся следующей триадой: 1.Центральные параличи. 2. Изменения интеллекта. 3. Эпилептические припадки. Однако термин "энцефалопатия" не соответствует требованиям, которые предъявляются к понятию диагноза, т.к. последний характеризует сущность и форму патологического процесса. Автор полагал, что к понятию "энцефалопатия" необходимо относиться с настороженностью и предлагает при травмах и интоксикациях не ставить диагноз энцефалопатии, а заменять его соответствующим синдромом - кортикальный, диэнцефальный и т.д.

А.П.Демичев (1966) отмечал, что при алкогольной энцефалопатии в основном поражаются вегетативные образования в мозговом стволе, в особенности гипоталамическая область. Автор ссылался на Гампера, который считал гипоталамическую область "узловым пунктом всей патологии". А.П.Демичев подчеркивает, что офтальмоплегия в клинической картине заболевания занимает второстепенное место. Связано это с тем, что данное заболевание диагностируют намного раньше, чем возникают глазодвигательные нарушения. Кроме того, автором были выявлены случаи без глазодвигательных нарушений. На основании изучения 35 случаев А.П.Демичев пришел к выводу, что делириозные эпизоды при энцефалопатии Гайе-Вернике могут наблюдаться в течение довольно длительного периода, однако картина типичного алкогольного делирия развивается редко. Исход заболевания, которое, как правило, протекает с нарастанием сонливости, зависит в значительной мере от предшествующего остояния больных, проводимого лечения, тяжести патологического процесса, срока начала этиологической и патологенетической терапии.

И.В.Стрельчук (1966) расстройства описываемые Гайе и Вернике, относил к алкогольным энцефалопатиям. Автор отмечал, что заболевание может начинаться и вытекать из белой горячки. Он подчеркивал три главных признака, которые

характеризуют эту болезнь: 1. Расстройство сознания. 2. Офтальмоплегия. 3. Атаксия.

В.Горыд и Д.Леш (1967) проводили клинико-энцефалографические корреляции при энцефалопатии Гайе-Вернике с синдромом Корсакова (5 случаев). В них ЭЭГ отражала, главным образом, динамику расстройств сознания, т. е. функции, отражающей взаимоотношения между ретикулярной формацией и корой головного мозга. Однако полная нормализация ЭЭГ не сопровождалась клиническим выздоровлением - по-прежнему оставались необратимые изменения в виде синдрома Корсакова.

Г.Н.Ларичева (1969) наблюдала 11 больных с алкогольными энцефалопатиями. Судя по приведенным двум историям болезни, речь идет об острых алкогольных энцефалопатиях Гайе-Вернике. Обсуждая вопросы терапии указанных состояний, автор отмечала высокую эффективность витаминов группы В, причем улучшение психического состояния сопровождалось улучшением соматоневрологического статуса.

В.С.Кидчинский и соавт. (1978) отмечали, что понятие "алкогольная энцефалопатия" не имеет четкого определения. Проанализировав клинико-анатомически 13 случаев, авторы выделили два варианта течения. В 8 случаях имел место токсический, а в 5 геморрагический вариант течения. При геморрагическом варианте были обнаружены видимые макроскопически крупноточечные кровоизлияния, локализующиеся в боковых стенках 3 желудочка, в толще продолговатого мозга, в ножках мозга, в полосатом теле. В обеих группах были определены неврологические признаки заболевания Гайе-Вернике в виде атаксии, дизартрии и офтальмоплегии. В последующем, при геморрагическом варианте, отмечалось нарастание оглушения. Во второй группе заболевание дебютировало как классический алкогольный делирий, с меньшей остротой и без бурного развития неврологической симптоматики. Диффузная неврологическая симптоматика нарастала на 2-6 дни.

Г.Узунов и соавт. (1970) на основании изучения 8 случаев возникновения острой алкогольной энцефалопатии в детском возрасте отмечали, что заболевание проявляется децеребрационной ригидностью, судорогами, имели также место нарушения центральных регуляторных механизмов в виде гипертонии, тахикардии, гипертермии, гипергликемии, лейкоцитоза.

После улучшения состояния в части случаев наблюдалась тяжелая непоправимая деменция.

И.В.Стрельчук (1970) отмечал, что болезнь Гайе-Вернике является одной из наиболее редких и не является специфически "алкогольной". Она может встречаться и при других заболеваниях, например, при упадке питания (интоксикация при раке, дизентерия). Одновременно с применением витаминов, автор предлагает использовать психотропные средства - аминазин, нозинан, мепробомат.

А.П.Демичев (1970) алкогольную энцефалопатию рассматривал как болезнь Гайе-Вернике-Корсакова. Автор выделял острую, подострую, рецидивирующую и хроническую формы заболевания. Помимо психических изменений, А.П.Демичев выделял непроизвольные движения двух видов, а также децеребрационную ригидность, глазной симптомокомплекс, рефлексы орального автоматизма и хватательные рефлексы, нарушения пирамидной системы. Автор также выделял центральный нейровегетативный, нейродистрофический и ликворный синдромы, а в качестве терапии предлагал нейролептики - аминазин (до 300 мг в сутки), левомепромазин (до 150 мг в сутки). Подчеркивалась также необходимость использования витаминов группы В, липопротеиназ, тонизирующих средств, антибактериальной терапии.

Р.М.Дрейфус (1973) при попытке воспроизвести у крыс картину, схожую по своим проявлениям с энцефалопатией, пришел к выводу, что ограничение тиамина ведет к развитию состояний, напоминающих болезнь Вернике. Анализируя патоморфологический материал, автор обнаружил гистопатологические изменения в гипоталамусе, таламусе, среднем мозге, мосту, продолговатом мозге и мозжечке.

Г.И.Ларичева (1974), исследуя клинические особеннсти некоторых форм так называемых смертельных делириев, пришла к выводу, что в части случаев имеет место алкогольная энцефалопатия Гайе-Вернике. Учитывая скоротечность заболевания и быстрое наступление летального исхода, автор высказывал предположение о возможности наличия и других расстройств помимо витаминной недостаточности. Проводя аналогию между энцефалопатией Гайе-Вернике и печеночными комами, Г.Н.Ларичева отмечала, что во всех приведенных

наблюдениях имела место жировая дегенерация печени, и роль этого фактора в генезе заболевания нельзя исключать.

Г.С.Зенкевич и П.Я.Майстро (1975), изучив 4 случая энцефалопатии, пришли к выводу, что наблюдающиеся паталогоанатомические изменения отличаются от аналогичных при тяжелых алкогольных делириях. Тем не менее диффузность патологического процесса, характеризующая белую горячку (фиброз мелких сосудов, повреждение эпендимарного покрова и субэпендимы, периваскулярные отеки), может быть предпосылкой для развития в перивентрикулярной области более грубых очаговых изменений, характерных для энцефалопатии Гайе-Вернике.

H.L.Harell (1977) полагал, что психические нарушения, возникающие при синдроме Вернике-Корсакова, необратимы, даже при раннем распознавании и своевременной терапии. Автор подчеркивал, что при данном синдроме, в связи с недостаточностью тиамина падает уровень тканевой транскеталазы, и предлагал применять тиамин магния. Во всех приведенных автором случаях улучшение состояния наступило только через несколько месяцев.

A.Freedman (1967) синдром Корсакова и синдром Вернике рассматривал как отдельные заболевания. Одновременно с этим, весьма кратко останавливаясь на клинических проявлениях синдрома Вернике, автор отметил, что этот синдром встречается крайне редко. Клиническая картина заболевания состоит из делирия, офтальмологических нарушений, нарушений памяти, конфабуляций и апатии, нарушения сознания, атаксии; иногда возникает кома. Все указанные расстройства связаны с нехваткой тиамина и сопровождаются нарушением капиллярного снабжения нейронов серого вещества и структур 3 и 4 желудочков мозга.

В.М.Банщиков и соавт. (1980) описали 8 случаев острой алкогольной энцефалопатии Гайе-Вернике. В 5 случаях приступ закончился летальным исходом. Во всех них в клинической картине заболевания имел место мусситирующий делирий, который в последующем перешел в аментивное возбуждение. Авторы отмечают, что по сравнению с корсаковским синдромом выявлено значительно больше острых неврологических расстройств - преимущественно мезэнцефалические, полушарные симптомы - птоз, парез взора, эпилептиформные

припадки. При патологоанатомическом вскрытии в 4 случаях помимо достаточно характерной картины (застойное полнокровие легких, умеренно выраженный фиброз мягкой мозговой оболочки, дистрофия пирамидных клеток) отмечено тяжелое поражение печени "гусиная печень алкоголика" (2 случая) и цирроз печени (2 случая).

H.J.Kaplan и B.S.Sadock (1981) расстройства, клинически схожие с "алкогольной энцефалопатией" рассматривали в рамках болезни Вернике-Корсакова, отмечая, что острые эпизоды часто сопровождаются нарушениями памяти. Как ведущий метод лечения рассматривается введение тиамина (50 - 100 мг).

В "Современной психиатрической энциклопедии" (1982) алкогольные энцефалопатии также рассматриваются в рамках единой болезни Вернике-Корсакова. Начальными симптомами считаются окуломоторный парез и нистагм. При неправильном лечении, по мнению авторов, может развиться корсаковский амнестический синдром.

В.М.Михлин и А.П.Кодица (1981) исследовали 29 больных, которым при жизни был поставлен диагноз "Опухоль головного мозга", а в последующем при патологоанатомическом вскрытии был выставлен диагноз алкогольной (злокачественной) энцефалопатии. Факторами ошибочного диагноза авторы называли: катастрофичность течения, неполноту параклинических исследований, неполный анамнез, частичное неврологическое исследование и ошибочную квалификацию неврологического синдрома.

D.Leigh и соавт. (1981) у больных с синдромом Вернике-Корсакова исследовали активность транскеталазы, которая у нелеченных пациентов оказалась значительно ниже, чем у здоровых. В связи с этим при терапии больных с синдромом Вернике-Корсакова наряду с тиамином применяли тетрагидрофурфуролдисульфат (ТГФДТ), что вызвало увеличение ферментативной активности. Однако как при применении ТГФДТ, так и тиамина улучшение психического состояния наблюдалось только на начальных этапах заболевания. D.Leigh исследовал также активность транскеталазы у монозиготных близнецов, один из которых страдал болезнью Вернике-Корсакова, а другой был здоров. По данным автора, у обоих близнецов отмечалось снижение транскеталазы крови,

в связи с чем было высказано предположение о наличии в обоих случаях врожденного генетического снижения транскеталазы. Однако проявлению заболевания способствовали экзогенные условия.

Ю.М.Савельев (1981) выделял вегетативную (ирритативная алкогольная полиневропатия, атрофическая алкогольная вегетативная полиневропатия), смешанную и псевдотабетическую алкогольные полиневропатии, а также корсаковский синдром. Из 354 больных алкогольной полиневропатией Ю.М.Савельев только в 4 случаях отнес церебральные расстройства к проявлениям энцефалопатии Гайе-Вернике. Ю.М.Савельев и Л.В.Диперштейн (1982) клинико-анатомически исследовали 33 случая. Во всех наблюдениях длительность злоупотребления алкоголем была свыше 5 лет. В части случаев имела место острая алкогольная энцефалопатия, которая проявлялась психическими, речевыми и моторными расстройствами, угнетением или возбуждением сознания. Последнее выражалось от заторможенности до оглушения и комы. Имел также место и тремор - от мелкого до крупноразмашистого, в ряде случаев - вплоть до дрожания всего тела. Отмечались также общие вегетативные нарушения (сосудистые), менингеальные симптомы, анизокория, нистагм, повышение или угнетение сухожильных рефлексов, появление патологических рефлексов. Морфологически при этом обнаруживались отек и набухание головного мозга, острые дистрофические и деструктивные изменения нейронов и глиоцитов. Как вариант острой алкогольной энцефалопатии авторы рассматривали и те случаи, когда кроме описанных выше имели место геморрагические поражения мозга с субдуральными, субарахноидальными, а также внутримозговыми диапедезными кровоизлияниями (алкогольная геморрагическая энцефалопатия).

Несмотря на то, что большинство авторов алкогольные энцефалопатии рассматривали как одно заболевание, А.К. Качаев и соавт. (1983) выделяли острые и хронические алкогольные энцефалопатии Гайе-Вернике; они выделяли также митигированную и "сверхострую" форму алкогольной энцефалопатии.

Предложенное авторами деление на острые и хронические формы представляется оправданным, в особенности с

точки зрения терапевтического подхода, так как объем и последовательность лечебных манипуляций в значительной степени определяются темпом нарастания и глубиной имеющихся психических, соматических и неврологических расстройств.

В.М.Морковкин и соавт. (1990) исследовали 15 больных с острой алкогольной энцефалопатией. Авторы пришли к выводу, что у указанного контингента больных на ЭЭГ обнаруживалось уплощение кривых и десинхронизация основных ритмов. После проведения соответствующей терапии в части случаев отмечалось появление фрагментарного альфа-ритма с амплитудой 20-30 мкВ.

В.А.Яковченко и соавт. (1994-1996) показали, что поражение мышечной ткани при острых алкогольных психозах, происходит за счет типичного алкогольного поражения печени.

Таким образом, заканчивая краткий обзор литературы, посвященной острой алкогольной энцефалопатии, можно сказать, что многие вопросы этиологии, патогенеза, клиники и, в особенности, терапии остаются малоизученными, что ставит перед необходимостью их дальнейшего углубленного исследования.

4.2. Клиника острой алкогольной энцефалопатии Гайе-Вернике

Прежде чем приступить к изложению клиники острой алкогольной энцефалопатии Гайе-Вернике, необходимо отметить, что в настоящее время общепринятой классификации алкогольных энцефалопатий не существует. Большинство авторов предлагают выделять хронические, острые и подострые формы. Другие, напротив, объединяют все алкогольные энцефалопатии в одну группу под названием "болезнь Гайе-Вернике-Корсакова".

С точки зрения неотложной психиатрии, целесообразным представляется выделение острой и хронической форм. Данное деление не оправдано этиопатогенетически, но тем не менее представляется необходимым, так как определяет терапевтическую тактику и объем оптимальной помощи.

Острая алкогольная энцефалопатия Гайе-Вернике в подавляющем большинстве случаев возникает в возрасте от 30

до 50 лет. Вместе с тем необходимо отметить, что в течение последнего времени наблюдается тенденция возникновения данного заболевания в более молодом возрасте.

Острая алкогольная энцефалопатия Гайе-Вернике как по тяжести течения, так и серьезности прогноза и объему необходимой помощи относится к критическим состояниям. Смертность при алкогольной энцефалопатии Гайе-Вернике даже при своевременно начатой терапии достигает 10-25%. Причем риск летального исхода более высок в молодом возрасте.

Острая алкогольная энцефалопатия у больных возникает исключительно на III стадии алкоголизма, при длительности злоупотребления алкоголем не менее 15 лет. В подавляющем большинстве случаев это лица, которые ранее лечились от хронического алкоголизма, и неоднократно поступали в психиатрическую больницу по поводу алкогольных психозов или алкогольной интоксикации.

Среди больных острой алкогольной энцефалопатией, как правило, значительно выражена социальная дезадаптация. Около 15% больных, у которых развивается алкогольная энцефалопатия, являются инвалидами в связи с общесоматическими заболеваниями (преимущественно сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем) или алкогольной полиневропатией.

Большинство больных этой группы не работают, а работающие, как правило, заняты на малоквалифицированной работе, не связанной с физическими нагрузками (сторож, учетчик, курьер). У подавляющего большинства больных утеряны родственные связи и лишь 15% из них состоят в браке, носящем формальный характер.

Следует подчеркнуть, что получение анамнестических сведений в данной группе достаточно затруднительно. Зачастую эти сведения ограничиваются лишь медицинской документацией, связанной с предыдущими стационированиями. Отсутствие сведений обусловлено и невозможностью сбора полноценных анамнестических данных в силу тяжести состояния больных. Обращает также внимание и тот факт, что больные острой алкогольной энцефалопатией крайне редко и нерегулярно лечатся в амбулаторных условиях. Различные методы терапии алкоголизма оказываются малоэффективными, а наблюдающиеся ремиссии - короткими. В данной группе

чаются больные, микросоциальная среда которых не проявляет нетерпимости к бытовому пьянству. Следует также указать на то, что подавляющее большинство больных употребляют суррогаты.

Существует несколько вариантов дебюта острой алкогольной энцефалопатии Гайе-Вернике.

1. Острая алкогольная энцефалопатия, дебютирующая психическими расстройствами.

В данной группе продромальный период обычно длится 4 - 7 дней. В это время нарастает общая слабость, появляется выраженная физическая и психическая истощаемость. Больные с трудом передвигаются, большинство из них покидают квартиру лишь с целью поиска алкоголя. Пищу принимают в крайне ограниченном количестве, только "закусывают", углубляются имеющие ранее место нарушения сна, в вечернее и ночное время появляются единичные зрительные и слуховые галлюцинации.

В указанной группе стационирование чаще связано с неправильным поведением в общественных местах - больные сбиваются с привычного маршрута, блуждают, не могут найти дорогу домой, правильно назвать свой адрес, выглядят беспомощными. Реже стационирование связано с развитием галлюцинаторных и делириозных эпизодов.

2. Острая алкогольная энцефалопатия, дебютирующая судорожным синдромом.

В этих случаях в связи с возникновением судорожного синдрома больных, как правило, направляют в неврологические отделения. И только через 2 - 3 дня, после появления явных признаков неадекватного поведения, их переводят в психиатрический стационар. Необходимо отметить, что в неврологических отделениях внимание врачей обычно привлекает не психомоторное возбуждение и продуктивная симптоматика, а именно неадекватное поведение, что и служит главным опорным признаком при диагностике алкогольного психоза.

3. Острая алкогольная энцефалопатия, дебютирующая различными соматическими расстройствами.

Больные данной группы обычно поступают в общесоматические отделения. В части случаев им выставляется диагноз острого панкреатита, что находит свое подтверждение в лабораторных исследованиях (повышение диастазы мочи). Од-

нако в дальнейшем (через 2-4 дня), на фоне имеющихся жалоб, появляются симптомы алкогольного психоза, что позволяет правильно диагностировать основное заболевание и уточнить генез панкреатита.

В других наблюдениях имеют место общие диспептические расстройства, выражающиеся в повышении температуры до субфебрильных цифр, тошноте, рвоте, поносе, общей слабости, признаках обезвоженности. Перечисленные симптомы обычно первоначально рассматриваются как признаки пищевой токсикоинфекции или гепатохолецистита.

4. Острая алкогольная энцефалопатия, дебютирующая как острое инфекционное заболевание.

В этих случаях острая алкогольная энцефалопатия начинается как острое респираторное заболевание или грипп с высокой температурой. В части случаев этих больных с подозрением на менингит стационируют в инфекционную больницу. Необходимо отметить, что вне психиатрических стационаров обычно именно эта группа вызывает наибольшие диагностические затруднения. Правильный диагноз обычно выставляется лишь только после анализа спинномозговой жидкости.

Как показывают наши наблюдения, дебют острой алкогольной энцефалопатии (за исключением случаев, когда психоз начинается с высокой температуры и общемозговых явлений), несмотря на то, что он придает определенное своеобразие течению приступа, не является определяющим в плане прогноза. Прогноз главным образом зависит от компенсаторных возможностей организма к выравниванию гомеостаза.

Необходимо отметить, что психотические проявления острой алкогольной энцефалопатии крайне редко соответствуют картине классического делирия, когда поведение больного отражает имеющиеся психопатологические переживания. Делирий в этих случаях с самого начала характеризуется малой выраженностью иллюзорных и галлюцинаторных расстройств, наблюдается также диссоциация между переживаниями и аффективной заряженностью.

Психомоторное возбуждение обычно ограничивается пределами постели. Одновременно с этим, когда удается привлечь внимание пациентов и отсутствуют явные признаки оглушения и выраженные явления делириозного синдрома

установить с больными продуктивный контакт не удается, так как они не могут сосредоточиться на задаваемых вопросах, назвать свой адрес, определить год, путают правую и левую сторону, при просьбе поднять одну ногу поднимают обе, а иногда и руку. На вопросы отвечают кратко, зачастую невпопад, создается впечатление, что больные не понимают задаваемых вопросов. Вместе с тем, если им предложить повторить какое-нибудь действие, то больные его выполняют легче.

Указанный период острой алкогольной энцефалопатии длится не более 1 - 2 дней, после чего при утяжелении состояния появляются психотические переживания, схожие с тяжелым алкогольным делирием - внимание больных привлекается с большим трудом, отсутствуют люцидные окна, речь становится тихой, малоразборчивой, фон настроения приобретает характер монотонной тревоги, моторное возбуждение ограничивается пределами постели. Временами состояние возбуждения прерывается непродолжительным, неглубоким сном. В последующем при ухудшении состояния нарастает оглушение, больные реагируют только на громкий оклик, лишь фиксируя взгляд на беседующем с ними враче, с трудом удается разобрать отдельные слова. Кроме того, на фоне проводимой терапии иногда возникают периоды углубления оглушения. Вне этих периодов наблюдается обирание.

Со стороны вегетативной нервной системы, в отличие от тяжелого алкогольного делирия, при острой алкогольной энцефалопатии выраженные противоположные проявления симпатического и парасимпатического отделов не наблюдаются. Патология вегетативной нервной системы с самого начала представляется в виде сальности и гиперемии лица, сухости кожи и видимых слизистых, уменьшении слезо- и потоотделения.

Расстройства периферической нервной системы при острой алкогольной энцефалопатии представляют собой сложное сочетание симптомов, возникающих вследствие длительной интоксикации и симптомов острого психоза, отражающих в конечном итоге нарастание общемозговых расстройств в результате отека и набухания головного мозга. На начальном этапе развития психоза обычно преобладают проявления, связанные с длительной интоксикацией - нарушается глубокая чувствительность, снижается болевая и температурная чувст-

вительность. Костно-сухожильные (коленные и локтевые) рефлексы повышены. Одновременно с этим отмечается снижение ахилловых и брюшных рефлексов. Мышцы конечностей гипотрофичны, со снижением мышечной силы. Во всех случаях выражен тремор рук и ног, а иногда и всего тела.

Соматическая патология при острой алкогольной энцефалопатии бывает выражена с самого начала психоза. В первую очередь обращают на себя внимание общий истощенный вид больных и выраженная обезвоженность, отмечается желтушность склер, мраморность (а иногда и синюшность) кожных покровов, имеют место акроцианоз, подкожно-жировая клетчатка развита слабо.

Со стороны сердечно-сосудистой системы обращают на себя внимание тахикардия (110 - 120), приглушение сердечных тонов, на ЭКГ выявляются признаки миокардиодистрофии в виде удлинения QRST и сглаживания зубца Т. В отличие от больных тяжелым алкогольным делирием здесь АД повышается редко.

Отмечается также увеличение одышки - до 30 - 35, дыхание становится неглубоким, поверхностным, на фоне его ослабления выслушиваются разнокалиберные сухие, а порой и влажные хрипы.

Со стороны пищеварительной системы выявляются следующие изменения: язык сухой, обложен коричневатым налетом, живот вздут, в большинстве случаев обнаруживается увеличение печени и другие признаки печеночной недостаточности в виде сосудистых звездочек и печеночных ладоней. Иногда появляется гиперестезия и болезненность в области проекции поджелудочной железы. Перистальтика кишечника, как правило, ослаблена. Необходимо отметить, что уже на этом этапе больные не контролируют естественные отправления.

Дополнительные методы исследования подтверждают общее тяжелое состояние. ЦВД, как правило, ниже нуля. В крови обнаруживаются снижение лимфоцитов, увеличение лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, повышение СОЭ. В отличие от других групп, у больных острой алкогольной энцефалопатией выявляется снижение количества эритроцитов. Но несмотря на это, имеет место повышение гематокрита, СОЭР. Необходимо отметить, что период укорочения времени

свертывания крови длится не более 1 - 2 дней и быстро сменяется гипокоагуляцией, что указывает на наличие серьезных нарушений реологических свойств крови. Отмечается также снижение общего белка крови, в особенности альбуминов, и, следовательно, белкового коэффициента, повышается остаточный азот и мочевина крови. Имеют также место метаболический ацидоз и нарушения со стороны печеночных проб в виде появления прямого билирубина, снижения уровня холестерина, протромбина, повышения фибринолитической активности. В моче выявляется олигурия, увеличение удельного веса, появление белка, форменных элементов крови, клеток почечного эпителия, гиалиновых цилиндров.

Как видно из изложенного выше, острая алкогольная энцефалопатия представляет собой критическое состояние. Наблюдающиеся при ней отклонения указывают на нарушение центрального кровообращения, имеет место и уменьшение ОЦК, преимущественно за счет уменьшения ОЦП. Отмечаемая при алкогольной энцефалопатии острая почечная недостаточность не связана с нарушением концентрационной и выделительной функций почек.

Изменения реологических свойств крови связаны как с нарушением перфузии тканей и уменьшением ОЦК, так и печеночной недостаточностью. Последнее обусловлено тем, что помимо других важных функций печень принимает непосредственное участие в образовании большинства факторов крови. И что самое главное - снижается детоксикационная функция печени, являющаяся одной из непосредственных причин нарастания метаболического ацидоза. Таким образом, острые алкогольные энцефалопатии следует относить к состояниям, протекающим преимущественно с метаболической гипоксией.

При острой алкогольной энцефалопатии в отличие от других критических состояний подавление чувства голода и чувства жажды происходит постепенно, еще задолго до начала психоза, Т. е. острой алкогольной энцефалопатии присуща не только выраженная обезвоженность организма, но и значительное истощение. Иными словами, снижение ОЦК происходит как за счет уменьшения количества воды, так и за счет уменьшения общего количества белка крови. Следовательно, гиповолемия при острой алкогольной энцефалопатии обусловлена не только снижением осмотического, но и онкотиче-

ского давления. Данное положение представляется весьма важным, так как оно в значительной степени определяет терапевтическую тактику.

Дальнейшее течение острой алкогольной энцефалопатии при поступательном развитии заболевания зависит от состояния центральной нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также отстепени выраженности печеночной недостаточности и нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Существует несколько вариантов течения острой алкогольной энцефалопатии:

1. Острая алкогольная энцефалопатия Гайе-Вернике с присоединением дыхательной недостаточности.

В исследуемой группе в большинстве случаев в клинической картине заболевания имеет место воспаление легких, которое аускультативно выражается в увеличении влажных хрипов, преимущественно в задне-нижних отделах. Развитие пневмонии сопровождается усилением одышки. В около 70% случаев пневмония существенно утяжеляет течение заболевания. Причем 10% случаев при наличии воспаления легких наступает летальный исход. Из них в половине наблюдений обычно пневмония служит непосредственной причиной смерти, а остальных - является одной из совокупных причин летального исхода.

Таким образом, при острой алкогольной энцефалопатии пневмония и развившаяся вслед дыхательная недостаточность являются не только частым, но и грозным осложнением, определяющим дальнейшее течение заболевания.

В указанных случаях состояние утяжеляется за счет присоединения дыхательного ацидоза. Иными словами, к метаболической гипоксии присоединяется гиподиффузная респираторная артериально-гипоксическая гипоксия, что утяжеляет клиническу картину заболевания - нарастают признаки отека и набухания головного мозга, усугубляются нарушения макро- и микроциркуляции, свертывающей и противосвертывающей систем крови, углубляющие дыхательную недостаточность по замкнутому кругу.

2. Острая алкогольная энстранцефалопатия Гайе-Вернике, протекающая на фоне печеночной недостаточности.

Также как и при тяжелых алкогольных делириях при острой алкогольной энцефалопатии печеночная недостаточность находит свое отражение не столько в клинических симптомах и изменении печеночных проб, сколько в снижении детоксикационной, белковообразовательной и других витальных функций печени. В обследуемой группе в большинстве наблюдений в той или иной степени имеет место печеночная недостаточность. Во всех летальных случаях при вскрытии обнаруживается цирроз печени. Однако лишь в незначительном количестве наблюдений печеночная недостаточность выступает как одна из совокупных причин смерти. Необходимо отметить, что усиление печеночной недостаточности ведет к углублению метаболической гипоксии и, следовательно, к нарастанию отека и набухания головного мозга.

3. Острая алкогольная энцефалопатия Гайе-Вернике, протекающая с угнетением сознания.

У этих больных при утяжелении клинической картины заболевания отмечается, в первую очередь, нарастание оглушения, вплоть до развития сопора, а в части случаев - комы.

Среди тех случаев, которые оканчиваются летальным исходом отек и набухание головного мозга выступают как непосредственная причина смерти в 10% случаев, а еще 5% наблюдений отек и иабухание головного мозга являются одним из совокупных причин смерти. Необходимо отметить, что при утяжелении состояния во всех 3-х выделенных группах отмечается нарастание оглушения и дальнейшее углубление синдрома отсутствия созиания. Причем стереотип развития здесь практически одинаков. Т. е. при утяжелении состояния отек и набухание головного мозга и его клинические проявления - углубление синдромов отсутствия сознания (сопор, прекома и кома) являются общемозговой реакцией на выраженные нарушения систем саморегуляции организма. Примерно в тот же период отмечается появление и быстрое углубление пролежней на крестце, пятках и локтевых сгибах.

Исходя из вышеизложенного видно, что предлагаемое выделение различных вариантов острой алкогольной энцефалопатии является попыткой патогенетического подхода к причинам усугубления состояния и проводимой оптимальной терапии.

При острой алкогольной энцефалопатии не выделяется вариант, протекающий с сердечно-сосудистой недостаточностью. Разумеется, это не означает, что при ней отсутствуют признаки сердечно-сосудистой недостаточности или они мало выражены. Наоборот, признаки алкогольной миокардиодистрофии здесь более выражены. Также часто отмечаются тахикардия и сосудистая недостаточность со склонностью к падению АД. Однако указанные явления, как правило, развиваются на фоне нарастающего быстрыми темпами признаков углубления отека и набухания головного мозга, которые как бы "поглощают" проявления сердечно-сосудистой недостаточности или, вернее, в этих случаях сердечно-сосудистая недостаточность рассматривается как следствие более грозного синдрома - отека и набухания головного мозга. Вместе с тем в части случаев, сама сердечно-сосудистая недостаточность является одной из причин развития отека и набухания головного мозга, вследствие усиления имеющейся метаболической гипоксии за счет присоединения кардиогенной гемодинамической гипоксии малого сердечного выброса.

Также как и при других критических состояниях, при любом варианте острой алкогольной энцефалопатии может наблюдаться (в особенности с преобладанием общемозговых явлений) псевдотуморозный синдром. Т. е. в клинической картине заболевания, наряду с общемозговыми, появляется очаговая симптоматика. Необходимо отметить, что в этом случае окончательная постановка диагноза возможна только после длительного динамического наблюдения и спиномозговой пункции.

Вместе с тем следует помнит о том, что при геморрагическом варианте острой алкогольной энцефалопатии Гайе-Вернике ликвор может носить ксантохромный характер.

Внутрисосудистое диссеминированное свертывание крови (ДВС). Как было указано выше, в исследуемой группе практически у всех больных при поступлении в стационар имеют место нарушения свертывающей и противосвертывающей систем крови в виде увеличения гематокрита, снижения ЦВД, укорочения времени свертывания крови, увеличения фибринолитической активности крови, снижения количества тромбоцитов. Эти изменения указывают на развитие II стадии ДВС. Вместе с тем развитие при острой алкогольной энцефалопа-

тии III стадии ДВС даже при летальных исходах является исключением. Иными словами, при острой алкогольной энцефалопатии развитие отека и набухания головного мозга опережает развитие III стадии ДВС.

Стабилизация состояния на критическом регистре при острой алкогольной энцефалопатии (при использовании современных средств) наступает обычно на 5 - 7 день. Однако "стабильное состояние" на критическом регистре означает лишь то, что приостановлено поступательное развитие психоза, но не указывает на его обратное развитие. Отмечаемый период неустойчивого равновесия при острой алкогольной энцефалопатии, в отличие от тяжелых алкогольных делириев, длится 2-3 недели и любая попытка уменьшения объемя оказываемой помощи, как правило, ведет к незамедлительному ухудшению состояния.

При обратном развитиия психоза наблюдается уменьшение нарушений витальных функций организма, появляется стабильный диурез (без применения мочегонных средств). АД приближается к норме, уменьшаются и другие проявления нарушений микро- и макроциркуляции, тоны сердца становятся более звучными, нормализуется перистальтика кишечника.

В отличие от тяжелого алкогольного делирия, при острой алкогольной энцефалопатии, как во время критического состояния, так и после выхода из него (несмотря на адекватное парентеральное питание) довольно долго остаются сниженными показатели общего белка крови и его фракций, что указывает на наличие более выраженных нарушений функций печени, в частности, ее белковообразовательной функции.

По сравнению с алкогольным делирием при острой алкогольной энцефалопатии более медленно исчезают неврологические проявления, дольше остается повышенным тонус мышц конечностей и сниженной мышечная сила (в особенности в нижних конечностях). Более выражен тремор рук и ног. Указанные неврологические расстройства создают дополнительную угрозу затягивания легочной недостаточности вследствие пневмонии. Кроме того, значительно выражены нарушения координации движений, а также гиперестезия и болезненность мышц при пальпации. Нарушения координации особенно отчетливо выявляется при попытке принять вертикальное

положение. Больные как бы "забывают" автоматизированные движения, необходимые для сохранения устойчивого равновесия. Причем, при необходимости разогнуть ногу в коленном суставе одновременно с разгибателями напрягают сгибатели, "забывают" также разогнуть спину и опереться на поясницу. Важно отметить, что указанные нарушения не связаны со страхом перед ходьбой, наоборот, больные стремятся начать ходить.

Изложенное выше указывает на то, что по сравнению с тяжелыми алкогольными делириями при острой алкогольной энцефалопатии имеются более выраженные системные нарушения как в соматической, так и в неврологической сферах. Улучшение психического состояния при острой алкогольной энцефалопатии, как правило, начинается с появления в первой половине дня светлых промежутков, во время которых удается (на 1-2 мин.) привлечь внимание больных. Они начинают фиксировать взгляд на беседующем, реагируют на обращенную громкую речь. В последующем светлые промежутки увеличиваются, однако в этот период продуктивный контакт установить не удается. Больные по прежнему остаются дезориентированными не только во времени, но и в месте и ситуации. В части случаев отмечается также и дезориентировка в расположении собственного тела в пространстве - несмотря на то, что больные лежат в постели и по просьбе врача переворачиваются на бок, они упорно заявляют, что стоят "прислонившись к стенке" или сидят.

Дальнейшее улучшение психического состояния выражается в укорочении ежедневных вечерних и ночных делириозных эпизодов, которые на второй день амнезируются, появляется элементарная ориентировка в ситуации. Больные начинают понимать, что находятся в лечебном учреждении. Однако вместе с тем считают, что попали в больницу случайно или причиной поступления называют одно из реальных соматических осложнений. Необходимо отметить, что вне делириозных эпизодов контакт с больными остается затрудненным, они отвечают только иа самые простые вопросы, требующие лишь альтернативных ответов. На сложные вопросы (даже при неоднократном повторении) пациенты не отвечают или отвечают невпопад. Создается впечатление, что больные не понимают задаваемых вопросов. Следует подчеркнуть, что указан-

ные состояния нельзя расценивать как оглушенность, так как во время оглушения при неоднократном повторении вопроса можно получить хотя и не полный, но ответ. Кроме того, при описанных состояниях отсутствуют характерные для оглушения безразличие к окружающему и сонливость. С нашей точки зрения, указанные состояния наиболее близки к сенсорной афазии, характерной для различных заболеваний головного мозга.

Последующее улучшение психического состояния проявляется в исчезновении делириозных эпизодов, и клиническую картину заболевания определяет психоорганический синдром с ведущим мнестико-интеллектуальными расстройствами. Проявления психоорганического синдрома при острой алкогольной энцефалопатии более выраженны, чем при тяжелом алкогольном делирии.

Фиксационная амнезия при острой алкогольной энцефалопатии исчезает только к концу III недели, также более отчетливо выражены дисмнестические расстройства. Не менее значительно и интеллектуальное снижение в виде поверхностности суждений, недоосмышления задаваемых вопросов и инструкций. При острой алкогольной энцефалопатии не наблюдается недержания аффекта и выраженной раздражительности. Очевидно последнее связанно со значительно более выраженными эмоциональным оскуднением и глубокой астенией.

Приводим соответствующее наблюдение.

А. Н. Ф., 38 лет. Наследственность не отягощена, родился в срок. Ранее развитие без особенностей. В школу пошел своевременно, учился удовлетворительно, отношения с одноклассниками поддерживал хорошие. После окончания 8 классов начал работать, помогал матери по хозяйству. Повзрослел рано, был трудолюбивым, хозяйственным. В 18 лет был призван в армию. Служба давалась легко. После демобилизации вернулся в Москву, устроился на работу токарем. В 22 года женился. В семье и на работе сложились хорошие отношения. По вечерам товарищи по работе нередко собирались у одного из сослуживцев и выпивали. Со временем встречи после работы превратились в "обыкновенные попойки".

С 25-летнего возраста алкоголь начал употреблять не реже одного раза в неделю. Предпочитал пить водку (в среднем 300-400 мл.). Опьянение наступало сразу, становился веселым, а затем быстро появлялась сонливость. С 28-летнего возраста начал злоупотреблять

алкоголем 2 - 3 раза в неделю, нередко и в первой половине дня, в связи с чем участились конфликты на работе. Вынужден был сменить место работы - начал работать разнорабочим на стройке. Начиная с этого времени (37 лет) злоупотреблял алкоголем ежедневно. Опьянение наступало после приема 150-200 мл алкоголя, причем вначале предпочитал пить крепленные вина, а затем перешел на употребление суррогатов, "не закусывал". Состояние похмелья не отличалось от трезвого. Постоянно думал лишь о том как "достать деньги на вино".

В последующем в связи с частой алкоголизацией начали возникать конфликты в семье, упрекал жену в отсутствии чуткости. Придумывал различные истории, что бы получить деньги. После алкоголизации становился раздражительным, слезливым, жаловался на свою судьбу. По вечерам начал "заговариваться", кому-то угрожал, с кем-то спорил. Однако в целом имеющаяся психопатология не определяла поведение больного. В течение последнего года перед стационированием похудел, в особенности - руки и ноги.

Перед поступлением в стационар состояние больного внезапно изменилось. Появилась головная боль, боли в животе, отмечался многократный стул в течение двух суток. Пациент самостоятельно вызвал бригаду скорой помощи, был поставлен диагноз пищевой токсикоинфекции, в связи с чем он был стационирован в инфекционную больницу. На второй день стационирования у больного нарушился сон, начал бесцельно ходить по коридору, не мог найти свою койку. Был консультирован психиатром и переведен в психиатрическую больницу.

При поступлении: лежит в постели на спине, глаза закрыты, при громком обращении их открывает, старается фиксироаать взгляд на беседующем с ним враче. Сложные вопросы не понимает, отвечает лишь на простые. Правильно называет свое имя и фамилию, дезориентирован в месте и времени. Изредка на лице появляется выражение страха, иногда - тревожная улыбка. Несколько раз за время беседы старался приподняться с постели, заглянуть под кровать, при этом что-то бормотал, с кем-то переговаривался. Однако быстро истощался, впадал в непродолжительный сон.

Неврологический статус: реакция зрачков на свет вялая, брюшные рефлексы угнетены.

Соматический статус: кожные покровы сухие, лицо гиперемированное, сальное, на коже лица усилен сосудистый рисунок. Конечности "мраморные", имеется акроцианоз. ЧД - 36, в легких справа выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. Над остальными участками дыхание ослабленное. Границы сердца расширены вправо, тоны приглушены, ритм правильный 92 - 94. АД 150/110 мм рт.ст. Живот вздут, перистальтика кишечника удовлетворительная. Печень увели-

чена на 6 - 8 см, край печени плотный. Периферических отеков нет, темп. 38.3° С, ЦВД ниже нуля. В крови: гем. 142, эрит. 4700000, гематокр. 50, лейк. 11000, палоч. 16, сегмент. 74, лимф. 4, моноц. 6, СОЭ 25 мм/час, бил. общий 0.8, прямой 0.2, непрямой 0.6, ост. азот 23, моч. 27, общ. белок 7.2, сахар 130. Моча: уд. вес 1027, белок 0.099, лейк. 8 - 10, эрит. 2 - 4, неизм. -5 - 7, изм. ед. в п/з., гиалин. цилиндры - ед. в п/з.

В последеующие 2 - 3 дня состояние больного, несмотря на проводимую терапию, ухудшается, психомоторное возбуждение ограничивается пределами постели, больной истощаем, впадает в сон. Глаза открывает лишь после неоднократных окликов. Старается фиксировать взгляд на беседующем с ним враче. Сложные вопросы не понимает, выполняет лишь некоторые простые инструкции, дезориентирован во времени и месте, полагает, что находится в поликлинике, затем через некоторое время сообщает, что он находится дома, с удивлением смотрит на окружающих. Временами мимика становится галлюцинаторной, начинает с кем-то переговариваться, речь тихая, с большим трудом удается разобрать отдельные слова. Со стороны соматической сферы состояние остается без выраженных изменений. ЧД 30, в легких выслушиваются разнокалиберные хрипы. АД 160/110 мм рт.ст., тоны сердца несколько приглушены, ЦВД 50 мм рт.ст. Отмечается снижение температуры тела 37.1° С.

Клинические исследования не обнаруживали значительных изменений в состоянии больного, но параклиническими методами обнаруживалось прогрессивное ухудшение - в крови мочевина - 136, сахар крови 150 мг%. Вместе с тем уровень общего билирубина остается стабильным - 0.8 (прямого нет). В моче по-прежнему имеется белок 0.66, увеличено количество лейкоцитов. На 12 день поступления повторно осмотрен невропатологом: имеет место отек и набухание головного мозга, состояние расценивается как глубокая сомноленция. Зрачки равномерно сужены, фотореакция вялая, взор фиксирует плохо, глазные яблоки расположены по середине, движения замедлены, доводит их до наружных спаек, но плохо фиксирует в указанном положении. Имеет место двухсторонее функциональное птозирование век. Корнеальные рефлексы равномерно снижены, тонус глазных яблок понижен. Лицевая иннервация без четкой ассиметрии. Глотание угнетено. Нистагма нет, язык выводит из полости рта недостаточно. Активные движения в конечностях отсутствуют. В приданном положении конечности не удерживает. Диффузная гипертония мышц конечностей, костносухожильные рефлексы равномерно снижены. Брюшные рефлексы отсутствуют, пальпаторно определяется болезненность мышц конечностей. При спиномозговой пункции ликвор вытекает частыми каплями, прозрачный, цитоза нет.

Для улучшения вентиляции легких и налаживания управляемой вентиляции больному поставлены трахеотомическая трубка, налажено зондовое питание препаратом энпит.

В последующем продолжалась инфузионная терапия препаратами, направленными на поддержание жизненно важных функций организма, переливались объемозамещающие растворы, плазма и плазмозаменители, транквилизаторы и ноотропы, антибиотики, витамины. Проводилась санация трахеобронхиального дерева. Из трахеи санировалась слизисто-гнойная мокрота.

Через 17 дней после поступления постепенно начало развиваться коматозное состояние. Несмотря на проводимую терапию на 22 день поступления в стационар больной умер.

Патологоанатомический диагноз: острая алкогольная энцефалопатия Гайе-Вернике. Резко выраженный склероз мягкой мозговой оболочки с фиброзными спайками и сращениями в области червя полушарий мозжечка. Умеренная атрофия серого вещества грудного отдела спинного мозга, жировой гепатит, атрофия надпочечников. Выраженый отек и набухание головного мозга. Резко выраженное кровонаполнение тканей мозга с явлениями нарушения кровообращения в стволе в виде множественных точечных кровоизлияний и их очагов в полушариях мозга. Отек и неравномерное наполнение ткани легких. Выраженная дистрофия миокарда с очагом неравномерного кровонаполнения в задних отделах межжелудочковой перегородки. Очаговый некротический папиллит, очаговые некрозы в корковом слое почек, нефроз. Кровоизлияние под эндокард, в слизистую желудочно-кишечного тракта.

Патологоанатомическое заключение: непосредственной причиной смерти послужил отек и набухание головного мозга с нарушениями кровообращения в стволовых отделах.

В представленном случае психоз дебютировал соматическими расстройствами, в связи с чем больной первоначально был стационирован в инфекционную больницу. В клинической картине заболевания психические расстройства выступают на первый план только на 2 - 3 день от начала психоза. При поступательном развитии приступа, несмотря на проводимую терапию, нарастали симптомы угнетения сознания. Т.е. на критическом этапе заболевания психические расстройства представляли собой сложное сочетание симптомов помрачения и угнетения сознания.

В последующем нарушения систем саморегуляции организма углублялись, клиническая картина заболевания определялась сопором, прекомой, а в последующем и комой. Нарас-

тание симптомов отсутствия сознания в данном случае является проявлением дальнейшего углубления метаболической гипоксии.

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

5.1.Цереброгенный шок

Из представленных в предыдущих главах данных видно, что расстройства, которые обуславливают "критичность", возникающую при фебрильной шизофрении, тяжелых осложнениях проводимой психофармакотерапией, тяжелом алкогольном делирии и острой алкогольной энцефалопатии, носят однотипный характер.

Наиболее часто при критических состояниях психопатологические проявления представляют собой один из синдромов помрачения сознания (делирий, онейроид, аментивноподобное состояние), сочетающийся с расстройствами, отражающими различную степень угнетения сознания - сомноленция, сопор, прекома и кома.

Выявляются также выраженные расстройства в одной или нескольких системах организма:

1. Сердечно-сосудистой - преимущественно в виде сосудистой недостаточности.
2. Дыхательной - главным образом в виде пневмонии и последующей дыхательной недостаточности.
3. Пищеварительной - в первую очередь это печеночная недостаточность.
4. Мочевыделительной - в подавляющем большинстве случаев она представлена почечной недостаточностью супраренального происхождения.

В указанных случаях лабораторными методами исследования обнаруживаются изменения КОС (субкомпенсированный, декомпенсированный метаболический и смешанный ацидоз, метаболический алкалоз), нарушения ВЭБ (гипокалиплазмия и гипернатриплазмия), снижение уровня общего белка крови, в первую очередь, за счет альбуминовой фракции, повышение уровней остаточного азота и мочевины

крови. Постоянно имеет место повышение СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево.

Наблюдаемые при критических состояниях отклонения указывают на нарушения центрального кровообращения, о чем свидетельствуют малый и частый пульс, вначале повышение, а затем появление склонности к снижению как систолического, так и диастолического давления. Имеются также признаки уменьшения амплитуды АД и нарушения микроциркуляции в виде бледности и синюшности кожных покровов, появления пролежней.

Вместе с тем снижение ЦВД, повышение гематокрита и, в особенности, СОЭР в сочетании с сухостью кожных покровов и видимых слизистых указывают на уменьшение ОЦК. Уменьшение ОЦК при критических состояниях происходит главным образом за счет снижения ОЦП, о чем говорит повышение гематокрита, СОЭР и отсутствие одновременно с этим призиаков кровотечения и секвестрации крови.

Уменьшение ОЦК, главным образом за счет ОЦП, указывает на общую обезвоженность организма. Одной из причин обезвоженности при критических состояниях, возникающих при шизофрении и алкоголизме, является усиление потребления воды. Кроме того, как было указано ренее, в части случаев имеет место полиурия и усиленная перспирация. Отметим также увеличениее потребления воды в связи с повышением температуры. Следует указать и иа то, что при критических состояниях имеет место подавление витальных чувств - жажды и голода, которое ведет к ограничению количества воды, поступающей в организм с жидкостями и твердой пищей, т.е. резкое обезвоживание организма связано как с повышением потребления воды, так и с уменьшением ее поступления. Уменьшение ОЦК при критических состояниях приводит к уменьшению веиозного притока к сердцу, уменьшению ЦВД и уменьшению ударного объема сердца. Кроме того, как отмечалось ранее, дефицит ОЦК вызывает активацию симпатоадреналовой системы, увеличение частоты сердечных сокращений, повышение тонуса магистральных сосудов, сосудов скелетной мускулатуры, почек, кожи, т.е. происходит централизация кровообращения, которая выражается в увеличении периферического сопротивления и компенсаторном повышении АД. Этот механизм, как известно, иаправлен

на поддержание кровотока в сердце и мозге за счет ухудшения кровоснабжения печени, поджелудочной железы, кишечника, почек, скелетной мускулатуры. Резкое снижение органного кровотока приводит к усилению имеющегося метаболического ацидоза и, следовательно, к гипоксии тканей и органов.

Как известно, нарастание метаболического ацидоза организм компенсирует активацией буферных систем, что выражается в усиленном выведении с мочой ионов натрия и увеличении поглощения кислорода легкими. Последнее приводит к компенсаторному увеличению частоты дыхания и нарастанию одышки. Уменьшение ОЦК объясняет также и уменьшение мочеотделения. Однако уменьшение мочеотделения не означает ухудшения концентрационной функции почек, на что указывает отсутствие уменьшения удельного веса мочи. Т.е. имеющаяся при критических состояниях почечная недостаточность имеет супраренальный характер.

Как было указано ранее, при критических состояниях имеет место увеличение вязкости и укорочение времени свертывания крови, отражающие нарушения ее реологических свойств. Это обусловлено не только уменьшением перфузии тканей, но и значительным уменьшением ОЦК, т.е. выраженность нарушений реологических свойств крови в определенной мере зависит от степени обезвоженности организма.

Представляя организм как саморегулирующуюся замкнутую систему, критические состояния, возникающие при шизофрении и алкоголизме, следует относить к состояниям, протекающим с метаболической гипоксией. Под гипоксией понимается совокупное воздействие различных факторов, приводящих к нарушению гомеостаза.

Если рассматривать указанные патологические состояния с точки зрения общих механизмов соморегуляции гомеостаза, то фебрильная шизофрения, тяжелые осложнения, связанные с проводимой психофармакотерапией, тяжелый алкогольный делирий и острая алкогольная энцефалопатия представляют собой неустойчивое равновесие с высоким риском летального исхода. Иными словами, критические состояния, возникающие при шизофрении и алкоголизме с выраженными психическими, неврологическими и соматическими расстройствами, следует расценивать как шоковое состояние.

Шок, возникающий при критических состояниях у больных шизофренией и алкоголизмом, клинически наиболее близок к гиповолемическому шоку, а патогенетически - к нейрогенному.

При нейрогенном шоке, как и при описываемом выше, имеет место нарушение коррелятивно-интегративной функции центральной нервной системы. Однако шок, возникающий при критических состояниях у больных шизофренией и алкоголизмом, отличается от нейрогенного, так как при нем помимо нарушения коррелятивно-интегративной функции центральной нервной системы имеют место выраженные психические расстройства.

Указанная разновидность шока нами была определена как "цереброгенный шок". Этим подчеркивается ведущая роль в возникновении данного патологического состояния тяжелых психических расстройств. С другой стороны, название "цереброгенный шок" подчеркивает наличие большой вероятности летального исхода и подразумевает дальнейшее развитие заболевания по общим закономерностям, характерным для шоковых состояний вообще.

Исходя из положения, что независимо от природы начальной агрессии организм мобилизует сходные нейроэндокринно-тканевые механизмы, можно при цереброгенном шоке предположить наличие тех же этапов (разумеется, с учетом специфики) развития, что и при других разновидностях шока. А именно: наличие катаболического, переходного и анаболического этапов. Несмотря на то, что в настоящее время (как, впрочем, и при других разновидностях шока) при цереброгенном шоке нет возможности привести четкие параклинические критерии, отражающие момент перехода от одного этапа шока к другому ("точка сгиба" по Ю.Шутеу, 1981), с большой вероятностью можно соотнести этапы развития критического состояния с этапами шока.

1. Катаболический этап - с начала приступа (при тяжелых осложнениях с момента появления признаков интоксикации) и до момента возникновения критического состояния с углублением психопатологических расстройств до регистра помрачения сознания, с нарастанием признаков угнетения сознания до сопорозного.

2. Переходный этап - наиболее тяжелый этап заболевания, при котором клиническая картина заболевания определяется сопором, прекоматозными и коматозными явлениями.
3. Анаболический этап - во время которого исчезают сопор, прекоматозные и коматозные явления, т.е. признаки угнетения сознания отступают на второй план и клиническая картина заболевания определяется, либо психопатологическими расстройствами, имеющими место до начала развития критического состояния, либо на первый план выступают различные проявления психоорганического синдрома.

Выделение цереброгенного шока, с нашей точки зрения, представляется практически значимым для выбора терапевтической тактики и определения необходимого объема патогенетической терапии.

Выявление общих клинических закономерностей течения фебрильной шизофрении, тяжелых осложнений, связанных с проводимой психофармакотерапией, тяжелого алкогольного делирия и острой алкогольной энцефалопатии побудило нас предпринять комплексное клинико-иммунохимическое исследование критических состояний, возникающих при шизофрении и алкоголизме. Необходимость проведения указанных исследований диктовалось также и тем, что параклиническими исследованиями были выявлены однотипные нарушения. И, наконец, было отмечено одинаковое реагирование организма на комплекс терапевтических мероприятий, направленных на устранение или максимальное ограничение действия патогенных факторов внешней и внутренней среды.

В связи с вышеизложенным при фебрильной шизофрении, тяжелых осложнениях, связанных с проводимой психофармакотерапией, тяжелом алкогольном делирии и острой алкогольной энцефалопатии было предпринято иммуноферментативное изучение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Наряду с исследованием проницаемости ГЭБ в направлении кровь-мозг с иммунохимической точки зрения интересным представляется изучение проницаемости в направлении мозг-кровь. Последнее дает возможность определить специфические вещества мозга в сыворотке крови больных.

С клинической точки зрения большой интерес представляет вопрос о состоянии ГЭБ при критических состояниях: имеет ли место нарушение (прорыв) ГЭБ при критических состояниях? Какие вещества обнаруживаются в крови при прорыве ГЭБ? Для определения нарушений ГЭБ исследовалась сыворотка крови больных с критическими состояниями в день поступления в отделение психореанимации, на высоте критического состояния, а в последующем на 7, 14, 21 и 28 день от начала его развития. Для выявления нарушений ГЭБ использовался специфический маркер.

Исследование плазмы крови больных фебрильной шизофренией, тяжелыми осложнениями проводимой психофармакотерапии, тяжелым алкогольным делирием и острой алкогольной энцефалопатией показало, что при развитии критического состояния обнаруживается прорыв ГЭБ в направлении мозг-кровь.

Данное суждение основывается иа том, что в плазме крови больных, находящихся в критическом состоянии, иммунохимическими исследованиями были обнаружены специфические α-1-ГАПКС и α-2-ГАПКС антигены мозга. Одновременно с этим было установлено, что указанные специфические антигены мозга в сыворотке крови здоровых доноров не определяются (предел чувствительности метода 150 пкг/мл). При этом антитела к антигену также не определяются.

Прн критических состояних, возникающих при шизофрении и алкоголизме, отмечается повышение концентрации специфических α-1 и α-2 антигенов мозга в первые же сутки их развития.

В последующем концентрация α-1 и α-2 специфических антигенов мозга плавно снижается. Паралельно в сыворотке крови на 7-8 сутки начинают определяться антитела к специфическим антигенам мозга. Затем концентрация антител к специфическим антигенам мозга плавно возрастает и начинает снижаться только после 20 суток от момента развития критического состояния.

Следует отметить, что скорость нарастания концентрации антител является косвенным прогностическим признаком дальнейшего благоприятного исхода критического состояния. Интенсивное нарастание антител в сыворотке крови (на 7-8 сутки) достоверно коррелирует с выходом больного из крити-

ческого состояния (улучшаются показатели КОС и ВЭБ, показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови, анализы крови и мочи). И, напротив, отсутствие антител в плазме крови к 10 суткам от начала развития критического состояния указывает на наличие значительных поломок в системе общей реактивности организма (несмотря на проводимую оптимальную терапию, вплоть до применения современных детоксикационных методов - ГБО и ЭГ).

Таким образом, иммунохимический контроль мозгоспецифических антигенов и антител к ним дает возможность не только судить о степени функциональных нарушений ГЭБ, но и позволяет контролировать течение и эффективность проводимой терапии критических состояний.

Обнаруживаемый иммунохимическим методом исследования прорыв ГЭБ при фебрильной шизофрении, тяжелых осложнениях, связанных с проводимой психофармакотерапией, тяжелом алкогольном делирии и острой алкогольной энцефалопатии подтверждает общность патогенетических механизмов развития шока при критических состояниях. Полученные данные указывают на первостепенную роль в возникновении шока при критических состояних патологических процессов, возникающих в центральной нервной системе. Последнее подтверждает правомерность и необходимость выделения цереброгенного шока, как с клинической, так и терапевтической точки зрения.

5.2. Апалический синдром

Среди психопатологических расстройств, которые возникают при критических состояниях, особое место занимает апалический синдром.

Считается общепринятым, что первое описание апалического синдрома принадлежит Кречмеру (1940). Однако, как полагают U.H.Peters и F.Gerstenbrand (1977), состояние, схожее по клинической картине с апалическим синдромом, впервые было описано Rosenblath (1899). Автор приводил случай развития комы у 15-летнего канатоходца сразу после падения с высоты. Через 2 недели после падения больной “проснулся” в странном состоянии, которое длилось до самой смерти (в течение 8 месяцев).

Кречмеровское описание апалического синдрома основывалось на сообщении Conrad и Delbrugt о случае подострого панэцефалита, а также на собственном наблюдении (случай поражения мозга, связанного с косым сагитальным ранением обоих полушарий). Автор указывал, что апалический синдром может возникнуть также и вследствие таких заболеваний, как сифилис мозга, тяжелый атеросклероз мозга и т.д. Кречмер полагал, что апалический синдром представляет собой клиническое проявление значительных нарушений в области паллиума.

Нарушение сознания при апалическом синдроме носит название комы с открытыми глазами, во время которой наблюдается смена периодов сна и бодрствования. Причем периоды бодрствования и сна не определяются временем суток, а зависят от степени истощения организма. Во время бодрствования не обнаруживаются никакие признаки активности, нельзя также определить объем сознания. Больные с апалическим синдромом безучастно лежат в постели с открытыми глазами, не фиксируя внимания ни на каких событиях.

Необходимо отметить, что при апалическом синдроме эмоциональные реакции отсутствуют, т.е. при указанном состоянии нельзя говорить ни о печальном, страдальческом, веселом или другом выражении лица. Скорее всего, выражение при апалическом синдроме "никакое", "пустое", не отражающее никаких переживаний.

Эмоциональные реакции при апалическом синдроме начинают выявляться только после улучшения состояния. По образному выражению U.Peters, во время комы с открытыми глазами сцена сознания ярко освещена, занавес поднят, но сцена, так же как и аудитория, пуста и нет признаков жизни за ней. Изменение выражения лица остается и на более поздних этапах. Как отмечают родственники больных, исчезают своеобразие и индивидуальные отличия личности (F.Gerstenbrand, 1977).

При развитии апалического синдрома пациенты перестают реагировать на внешние стимулы. Болевые стимулы (после длительного латентного периода) вызывают множественные движения конечностей, соответствующие голокинетическим движениям неворожденных (Lensy, 1965), и сопро-

вождаются реакцией стресса (расширение зрачков, учащение дыхания, пульса, повышение АД).

При развитии апалического синдрома глаза нередко находятся в состоянии дивергенции (их величина зависит от состояния тонуса автономной нервной системы), реакция на свет снижена, они могут быть различной величины. Движения глазных яблок замедлены, иногда движения саккодические (вызываются главным образом вестибулярными стимулами). Окулоцефалический рефлекс (феномен головы куклы) ослаблен. Обнаруживается тоническая реакция вестибуло-окулярного рефлекса. Отмечается также повышение тонуса жевательных мышц, иногда имеют место жевательные автоматизмы, массетерный рефлекс повышен. Обращает на себя внимание характерный внешний вид больых с апалическим синдромом. Они, как правило лежат на спине, подбородок приподнят вверх, временами может отмечаться повышение тонуса мышц шеи. Руки согнуты в локтевых суставах, подошвы повернуты вовнутрь. Временами вместе с повышением тонуса шейных мышц отмечается поворот головы в сторону. В целом имеет место повышение тонуса мышц тела и конечностей, с одновременным (иногда неравномерным) повышением тонуса костно-сухожильных рефлексов. В части случаев возможно угнетение рефлексов вследствие развития контрактур суставов и периартикулярной осификации. Появляются хоботковый, сосательный, хватательный рефлексы и ментальный рефлекс (Маринеско-Радовичи).

Нарушения вегетативной нервной системы выражаются в дезинтеграции автономных функций. В период бодрствования преобладает симпатическая иннервация, а во время сна - парасимпатическая иннервация. При дисрегуляции автономной нервной системы наблюдается недержание мочи и кала.

Развитие апалического синдрома сопровождается нарушением терморегуляции организма. Как полагают, в первую очередь нарушается центральная регуляция теплоотдачи, что и является основной причиной повышения температуры. Температурная кривая при развитии апалического синдрома характеризуется стойким подьемом и изменением наклона кривой. Как правило, признаки гуморальной регуляции температуры при апалическом синдроме появляются при достижении гиперпирексии 40.0 С (U.Lansberg, 1977). При неблагоприят-

ном прогнозе с самого начала развития апалического синдрома или, в части случаев, после развития гипертермии обнаруживается гипотермия. Причем волнообразное снижение температуры указывает на преимущественное поражение оральной части ствола мозга. Ступенчатое снижение температуры более характерно для поражения каудальной части мозгового ствола. Крутое или плавное (без колебаний) снижение температурной кривой характерно для развития смерти мозга (U.Lansberg, 1977).

Становление ремиссии - реинтеграция высших нервных функций центральной нервной системы при апалическом синдроме сопровождается уменьшением частоты выявления примитивных рефлексов, которые интегрируются в произвольные движения. Вместе с тем, начинают нормализоваться вегетативные проявления.

Становление ремиссии при апалическом синдроме подразделяют на 2 этапа (F.Gerstenbrand,1977). На первом у больных восстанавливается способность вступать в контакт с окружающими, периоды истощения наступают через больший временной интервал, удлиняется фаза бодрствования. Элементарные движения приобретают целенаправленный характер. На втором этапе происходит восстановление произвольных движений и высших функций мозга.

Первым признаком начала ремиссии является появление реакции тревоги на болевые стимулы, сон и бодрствование начинают регулироваться местным временем. Больной начинает фиксировать взгляд и поворачивать голову в сторону объекта, который попадает в поле зрения. Появляются элементарные дифференцированные эмоциональные реакции (реакции недовольства при выполнении манипуляций). Длительность указанной фазы может быть различной.

Позднее больные начинают узнавать окружающих, выполнять простые инструкции - открывать рот, закрывать глаза и т. д. Появлются положительные эмоции, отмечаются элементарные целенаправленные движения пальцев рук.

Следующая фаза характеризуется появлением синдрома Kluver -Bucy-Terzian-Dalle Ore, главным симптомом которого является хватание, засовывание в рот, откусывание и проглатывание каждого предмета, находящегося в пределах досягаемости больного. Фон настроения неустойчив, преобладает

эйфория, отмечаются булимия и гиперсексуальность с гетеро- и гомосексуальными тенденциями, отсутствием чувства стыда при мастурбации.

Необходимо отметить, что повышенный фон настроения при апалическом синдроме значительно отличается от обычной органической эйфории. Эйфория при апалическом синдроме вызывется даже незначительным стимулом. Повышенное настроение, которое может выражаться громким смехом, недифференцированной мимикой и жестикуляцией, при проведении неприятных процедур прерывается защитной реакцией и душераздирающим криком. Эти аффективне расстройства сопровождаются вегетативными реакциями (гиперемия лица и верхней части туловища). Иногда пониженное настроение может выражаться в появлении приступа (пароксизма) ярости. Длительность самих приступов также может быть различной. Обычно они длятся несколько минут, пока больной не истощится. В целом колебания настроения все же зависят от того, приятны или не приятны для больного наружные стимулы, т.е. колебания настроения не зависят от внутреннего фона. Следовательно, в этих случаях, как указывает U.H.Peters (1977), можно говорить об эмоциональной и болевой гиперпатии. На этом фоне могут продолжаться явления энуреза и энкопреза, причем непроизвольные мочеиспускание и дефекация не вызывают чувство стыда.

В этом же периоде, как было отмечено ранее, появляются произвольные движения, однако мышечный тонус остается повышенным. В большинстве случаев обнаруживается гиперрефлексия н пирамидальные знаки, у некоторых больных выявляются симптомы паркинсонизма.

При развитии апалического синдрома подвергаются сложным изменениям мышление и способность к вербальному общению. Имеющиеся расстройства F.Gerstenbrand (1977) рассматривал как экспериментальную модель центрального нарушения речи неорганического характера. На начальном этапе улучшения состояния понимание слов нарушено значительно, речь становится бедной, теряется гибкость и богатство языка, нередко отмечается словесная непродуктивность. Больные начинают говорить набором фраз, используя при этом короткие предложения, теряют способность использовать свой словарный запас, усвоить новые выражения.

Существенным является наблюдение U.H.Peters (1977) о том, что при апалическом синдроме прослеживается затруднение импульсивности. Под этим термином автор понимает аспонтанность и недостаток активности.

Выделяют III степени нарушения импульсивности: 1.Когда нет спонтанных импульсов и затруднены ответы на наружные стимулы - выраженный дефект. 2. Нет спонтанных импульсов, но ответы на наружные стимулы сохранены - умеренный дефект. 3. Спонтанность сохранена, но она значительно снижена - легкий дефект. Больные с умеренным дефектом сразу же вступают в беседу, однако как только им перестают задавать вопросы, они прекращают обращать внимание на окружающую действительность (иногда даже создается впечатление, что больные погружены в свои переживания). Но на самом деле воображение их остается "пустым", какие-либо эмоции отсутствуют.

Гностические расстройства, обнаруживаемые при апалическом синдроме, имеют такой же характер, как и при тяжелой травме головного мозга. Они впервые были описаны Кречмером (1940), который считал апалический синдром идеальным случаем панапраксии и панагнозии. Эти расстройства обнаруживаются при попытке понять конфигурацию различных фигур, узнавании различных символов и их репродукции.

Необходимо отметить, что при всех случаях апалического синдрома обнаруживаются нарушения памяти. Нарушения долгосрочной памяти более заметны на поздних этапах реабилитации. Обычно больные быстро схватывают материал и способны его воспроизвести через несколько минут. Но через несколько часов выученный материал полностью забывается и для воспроизведения необходимо вновь заучить весь текст, на что требуется столько же времени, как и при первом заучивании.

Следует отметить, что даже тогда, когда больные с апалическим синдромом находятся в больнице много лет, они никогда не говорят о будущем или прошлом и не высказывают желания выписаться из стационара. В указанных случаях теряется способность к рефлексиям. Как указывает Storring (1965), при апалическом синдроме останавливается всякая интеллектуальная продуктивность и исчезает связь с прошлым и будущим. Беспомощность больных с апалическим синдро-

мом можно сравнить с беспомощностью ребенка, хотя у детей имеет место выраженная спонтанная активность.

И, наконец, следует указать, что при апалическом синдроме отмечается падение резистентности организма к различного рода аэробным и анаэробным инфекциям.

Нарушение сознания при апалическом синдроме описывалось под различными названиями. Согласно данным U.H.Peters и F. Gerstenbrand (1977), наиболее распространенным и правильным является описание нарушения сознания при апалическом синдроме в виде комы с открытыми глазами. Реже для обозначения состояния при апалическом синдроме используется термин "парасомния". Этот термин был введен Jeferson (1944) для дефиниции нарушения сознания, когда больные реагируют на вербальные обращения, но тут же впадают в сноподобное состояние. Иногда термин парасомния используется для дефиниции нарушения сознания в виде апалического синдрома.

Наиболее часто при определении нарушения сознания при апалическом синдроме, помимо термина "кома с открытыми глазами", используется термин "акинетический мутизм". Этот термин был введен в 1941 году Cairns и соавт. для обозначения состояния, во время которого наблюдается ингибиция всех моторных функций, включая речь, жестикуляцию, выражение лица. Однако согласно описанию автора при акинетическом мутизме больной может находиться в состоянии бодрствования и все помнить. Больные с акинетическим мутизмом могут встать с постели, пойти в туалет, а затем вновь впасть в состояние акинетического мутизма (Sutter и соавт., 1959).

Нарушения сознания, которые встречаются при апалическом синдроме, значительно реже описывались под названием "гиперсомния" (Facon и соавт., 1958), " посттравматическая энцефалопатия" (Trillet, 1949, 1961), "децеребрационная ригидность" (Nystrom, 1960)," децеребрационный синдром" (Mumenthaler, 1961), "тяжелая деменция, сопровождающаяся с кахексией" (Gruner, 1956).

У больных с критическими состояниями апалический синдром был описан Bruck и Gerstenbrand (1967) как осложнение проводимой психофармакотерапии. Указанные авторы пришли к выводу, что апалический синдром развивается в 1/3

случаев применения мажептила. Обратное развитие апалического синдрома начинается через несколько дней после отмены препарата, "проходит через корсаковский синдром" и исчезает через 2 - 6 недель.

S.Kanowski (1977) считал, что возникновение психофармакологического апалического синдрома не связано с применением какого-либо конкретного вещества, а является следствием применения разнообразных психофармакологических средств, которые непосредственно или опосредовано воздействуют на мозговой метаболизм. Вместе с тем Kanowski указывал, что в терапевтических дозах только мажептил может вызвать развитие апалического синдрома, обусловленное возникновением функционального блока импульсов, идущих через ретикулярную формацию в мозговой ствол.

Необходимо отметить, что вычленение апалического синдрома при развитии критического состояния у больных шизофренией и алкоголизмом представляет определенные трудности. С одной стороны, эти затруднения обусловлены тем, что большинство неврологических и соматических расстройств (включая вегетативные) отражают более ранние этапы развития критического состояния. А с другой - некоторые симптомы, выявляющиеся при развитии апалического синдрома, используются клиницистами в виде опорных признаков комы легкой степени.

При развитии критического состояния апалический синдром нередко "просматривается". Возможно, это состояние ранее было быстро преходящим и мало привлекало к себе внимание клиницистов. В настоящее время, когда темп развития критического состояния (при своевременно начатой терапии) значительно замедляется, появилась возможность проследить за обратным развитием психоза в тех случаях, которые ранее оканчивались летальным исходом. Медикаментозный патоморфоз критических состояний позволил вычленить апалический синдром.

Развитие апалического синдрома при критических состояниях характеризуется постепенным нарастанием глубины нарушения сознания, вплоть до комы с открытыми глазами.

Эмоциональные реакции исчезают, выражение лица больных перестает отражать какие-либо переживания. Однако в части случаев при повороте головы в сторону (в связи с по-

вышением тонуса мышц шеи) и саккодическими движениями глазных яблок создается впечатление, что больные "видят" перед собой различные зрительные образы и взором следят за ним. Это затрудняет диагностику апалического синдрома. Против наличия зрительных галлюцинаций говорит следующее: невозможность отвлечь внимание больных от "галлюцинаторных" образов; отсутствие эмоциональных переживаний и соответствующих вегетативных реакций при "галлюцинировании"; прекращение саккодических движений глазных яблок при истощении и уменьшении уровня бодрствования.

Апалический синдром, возникающий в связи с поступательным развитием критического состояния, сопровождается повышением тонуса мышц лица, шеи, туловища, конечностей и повышением (иногда неравномерным) костно-сухожильных рефлексов и расширением рефлексогенных зон.

Следует отметить, что использование повышения мышечного тонуса как опорного признака (за исключением тех случаев, когда положение тела в постели приобретает характерный внешний вид) затруднительно. В особенности это касается случаев шизофрении, где повышение мышечного тонуса может быть связано как со своеобразием течения фебрильных приступов, так и с развитием осложнений проводимой психофармакотерапии (экстрапирамидный синдром).

Так же мало помогает диагностике апаллического синдрома наличие вегетативных отклонений; так как они отмечаются уже на ранних этапах ухудшения состояния больных.

Кроме того, при апалическом синдроме у больных с критическими состояниями отмечается нарушение терморегуляции. Вместе с тем, при фебрильных приступах и осложнениях проводимой терапии в большинстве случаев нарушение терморегуляции имеет характер стойкой гипертермии, в то время как у больных тяжелым делирием и острой алкогольной энцефалопатией наблюдается гипотермия.

Существенным моментом является то, что именно на этапе развития апалического синдрома (вернее, при стабилизации состояния на уровне апалического синдрома) наиболее часто происходит развитие сепсиса, что, как правило, и является причиной летального исхода.

При обратном развитии апалического синдрома улучшение состояния проявляется в удлинении периодов бодрствова-

ния, когда больные вначале в течение короткого времени, а затем и всего периода бодрствования начинают фиксировать взгляд на окружающих предметах. Появляется тенденция к нормализации температуры. Иногда удается привлечь внимание больных, и они начинают выполнять элементарные инструкции.

Последующее обратное развитие психоза при тяжелом алкогольном делирии и острой алкогольной энцефалопатии характеризуется развертыванием органического психосиндрома, с ведущими мнестическими расстройствами. Необходимо отметить, что в этой группе периоды немотивированного психомоторного возбуждения отсутствуют или незначительны по длительности и ограничиваются пределами постели.

При обратном развитии психопатологическая картина у больных с фебрильными приступами и осложнениями проводимой психофармакотерапии оказывается несколько иной. В части случаев здесь, как и в предыдущей группе, при обратном развитии наступает обрыв психоза и на первый план выступают явления органического психосиндрома. В указанных наблюдениях недержание аффекта проявляется в выраженной истощаемости и слезливости. Вместе с тем не наблюдаются проявления недержания аффекта со знаком плюс. Проявление недержания аффекта (иными словами, является оно униполярным или биполярным) зависит от фона настроения на выходе из апалического синдрома.

В некоторых наблюдениях по выходе из апалического синдрома в клинической картине на первый план выступают преимущественно галлюцинаторно-бредовые расстройства, и по мере улучшения состояния и уменьшения истощаемости усиливается психомоторное возбуждение.

Одним из признаков улучшения состояния при апалическом синдроме служит появление (после подавления витального чувства голода) булимии: больные начинают жаловаться на гнетущее чувство голода, много и без разбора едят, причем чувство насыщения исчезает сразу же после приема пищи.

Помимо булимии у части больных (преимущественно у женщин) появляется гиперсексуальность, которая усиливается во время психомоторного возбуждения, а галлюцинаторно-бредовые переживания принимают сексуальный (нередко фан-

тастический) характер. Необходимо отметить, что в группе, где обратное развитие включает период психомоторного возбуждения, явления психоорганического синдрома выражены менее значительно.

Таковы некоторые особенности течения апалического синдрома при критических состояниях, возникающих у больных шизофренией и алкоголизмом.

5.3. Дыхательная недостаточность

Дыхательная недостаточность является одной из наиболее часто встречающейся патологии, которая возникает при психических заболеваниях. В части случаев причиной возникновения дыхательной недостаточности является пневмония. Реже она может быть связана с ограничением подвижности грудной клетки вследствие увеличения тонуса дыхательной мускулатуры (как появление общей скованности при осложнениях проводимой психофармакотерапии или ступоре). В незначительном количестве наблюдений дыхательная недостаточность в результате проводимой терапии может быть обусловлена депрессией дыхательного центра. Однако дыхательная недостаточность по вышеуказанным причинам возникает редко и при своевременной диагностике относительно легко преодолима.

Что касается развития дыхательной недостаточности при критических состояниях, то здесь она является одним из проявлений полиорганной патологии, которая обусловлена тяжестью самого психического заболевания.

Необходимо отметить, что по современным представлениям та или иная степень дыхательной недостаточности возникает при любом критическом состоянии. Как указывал А.П.Зильбер, "нет такого поражения в организме, при котором бы вторично не страдали легкие, и нет критического состояния, которое протекало бы без дыхательной недостаточности".

Указанное положение основывается на том факте, что легкие помимо дыхательной обладают целым рядом недыхательных функций. Как известно, легкие не только задерживают мелкие частички, поступающие из окружающей среды, но и очищают кровь от агрегатов клеток, мелких тромбов,

детоксицируют некоторые психотропные препараты (в частности, аминазин).

Помимо этого легкие принимают участие в деструкции и синтезе белков и жиров, обладают антикоагулянтной и фибринолитической активностью и другими функциями.

При критических состояниях во время развития катаболического этапа цереброгенного шока наблюдается распад белков, а при эндо- и экзотоксикозе в различных органах и тканях появляются токсические продукты. Выход указанных веществ в кровеносное русло усиливает нагрузку на недыхательные функции легких. Чрезмерное напряжение недыхательных функций в конечном итоге ведет (как и пневмония) к увеличению барьера между альвеолами и капиллярами. Таким образом, затрудняется проникновение кислорода через транскапиллярную мембрану. Возникающая дыхательная недостаточность усугубляет имеющуюся метаболическую гипоксию, что ведет к развитию порочного круга.

Диагностика дыхательной недостаточности основывается на клинических данных и показателях вентиляции и газообмена. Однако, как отмечают многие авторы, клиническая диагностика дыхательиой недостаточности довольно затруднительна. Это обусловлено тем, что многие симптомы дыхательной недостаточности могут быть вызваны и другими причинами.

Некоторые исследователи (В.Л.Касиль, И.М.Рябова, 1979, В.Л.Касиль, 1989) предлагают для оценки выраженности дыхательной недостаточности использоаать клиническую классификацию, основанную в первую очередь на проявлениях "изменения психики". Применение указанной классификации оценки дыхательной недостаточности у психически больных достаточно сложно. Затруднительно также использованне инструментальных методов, требующих "кооперативности" больного с врачом. Очевидно именно поэтому в руководстве по неотложным состояниям в пульмонологии (С.А.Сан, 1986) указывается, что единственным достоверным фактором в диагностике острой дыхательной недостаточности являются газы крови.

Несмотря на вышеизложенные сложности в практической работе, при оценке степени выраженности дыхательной недостаточности, приходится опираться на такие симптомы как

одышка, изменение характера вдоха и выдоха, парадоксальное дыхание, цианоз кожных покровов и видимых слизистых, пульс, АД и газы крови.

Терапия дыхательной недостаточности. Терапия дыхательной недостаточности включает в себя проведение респираторной терапии, антигипоксической терапии (ингаляционная оксигенотерапия и ИВЛ).

При критических состояниях, возникающих у психически больных, в подавляющем большинстве случаев имеет место выраженная в различной степени обезвоженность организма. Общая дегидратация приводит к высыханию слизистой оболочки легких и тем самым нарушается деятельность реснитчатого эпителия, который перемещает мокроту (А.П.Зильбер, 1984).

При критических состояниях происходит также подавление (снижение) кашлевого рефлекса, который способствует выделению мокроты из альвеол в верхние дыхательные пути.

Вышеизложенное ставит перед необходимостью (помимо устранения гиповолемии) применения при дыхательной недостаточности методов, улучшающих отток мокроты из легких, в частности, постурального дренажа и вибрационного массажа. При подавлении кашлевого рефлекса необходимо проведение трахеальной инстиляции увлажнителями муколитиков протеаз (изотонический, гипо и гипертонический раствор хлорида натрия, гидрокарбонат натрия, трипсин, химотрипсин).

В необходимых случаях при дыхательной недостаточности проводится ингаляционная оксигенотерапия кислорода с использованием носового катетера. Следует отметить, что ингаляционная оксигенотерапия не эффективна при гемической гипоксии и выраженном легочном шунте. Кроме того, ингаляционная оксигенотерапия ведет к вымыванию азота из легких, что при длительном применении может привести к возникновению ателектазов легких. Как указывают многие авторы, начало оксигенотерапии ведет к сокращению дыхательного объема (вследствие уменьшения гипоксиемии и снижения импульсации с хеморецепторов на дыхательный центр). В связи с чем при отеке мозга и интоксикациях рекомендуется постепенное увеличение концентрации кислорода во вдыхаемой смеси.

Однако в части наблюдений при выраженной дыхательной недостаточности применение указанных методов не приводит к существенному улучшению состояния больных. Это ставит перед необходимостью в указанных случаях применять ИВЛ. Показаниями для перевода больных на ИВЛ при критических состояних, возникающих в связи с психическими заболеваниями, служат те же критерии, которыми руководствуются в общей реаниматологической практике:

1. Отсутствие спонтанного дыхания.

2. Гиповентиляция, при которой спонтанное дыхание не обеспечивает нормального газообмена.

3. Угнетение кровообращения, сопровождающееся гипоксиемией.

4. Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений и диффузии газов через альвеолярную мембрану, приводящие к возникновению гипоксиемии.

В качестве критериев оценки нарушения газообмена используют падение напряжения кислорода ниже 60 мм рт. ст. и повышение напряжения двуокиси углерода более 60 мм рт. ст. Клиническими критериями следует считать одышку (свыше 40 дыханий в минуту), нарастающий цианоз, тахикардию и гипертонию, сменяющуюся гипотонией.

Здесь мы сознательно не останавливаемся на режимах ИВЛ при критических состояниях и отсылаем к специальной литературе, посвященной данному вопросу. Что касается применения при дыхательной недостаточности ГБО и проведения антибактериальной терапии об этом будет сказано несколько ниже.

5.4. Сердечно-сосудистая недостаточность

В норме основными функциями сердечно-сосудистой системы являются:

1. Обеспечение доставки к органам и тканям крови, насыщенной оптимальным количеством кислорода и питательных веществ;

2. Поддержание в капилляроне определенного давления и скорости передвижения крови для осуществления оптимального уровня метаболизма;

3. Удаление из микроциркуляторного русла крови насыщенной продуктами метаболизма (окись углерода, шлаки);

4. Обеспечение возврата крови к сердцу и доставки ее к органам осуществляющим утилизацию продуктов метаболизма.

Как было сказано ранее, при критических состояниях, связанных с психическими заболеваниями имеет место уменьшение ОЦК преимущественно за счет уменьшения ОЦП. Уменьшение ОЦК ведет к снижению венозного возврата и, следовательно, к уменьшению сердечного выброса. Уменьшение сердечного выброса могло бы привести к снижению АД. Однако на начальном этапе организм поддерживает адекватное АД учащением сердечных сокращений и увеличением общего периферического сопротивления. Кроме того, увеличение обещго периферического сопротивления приводит к централизации кровообращения, способствуя обеспечению оптимального кровообращения в основных системах и органах саморегуляции (мозг, сердце, легкие).

При нарастании гиповолемии, учащение сердцебиения и повышение периферического сопротивления не может обеспечить уменьшение сердечного выброса и к метаболической гипоксии происходит присоединение гипоксии малого сердечного выброса.

Усиление гипоксии, увеличение количества эндо и экзотоксинов может привести к разнообразным нарушениям ритма и проводимости сердца, а в части случаев к формированию сердечной недостаточности вследствие нарушения сократимости миокарда. В большинстве случаев такого рода сердечная недостаточность сопровождается снижением АД. Терапия указанной разновидности сердечной недостаточности должна быть направлена на уменьшение гиповолемии - применение объемозамещающих растворов, сердечных гликозидов, выравнивание КОС и ВЭБ. Реже острая сердечная недостаточность проявляется в виде левожелудочковой недостаточности.

Сосудистая недостаточность. Сосудистая недостаточность подразумевает уменьшение венозного возврата в результате несоответствия между емкостью сосудистого русла и ОЦК.

Сосудистая недостаточность клинически проявляется, в первую очередь, в виде снижения АД. Несоответствие между

емкостью сосудистого русла и ОЦК в практике критических состояний может возникнуть по нескольким причинам:

1. Снижение венозного возврата может быть связано с выраженным снижением ОЦК (как проявление гиповолемического шока). В этих случаях сосудистая недостаточность обычно сочетается с сердечной недостаточностью первого типа.

2. Сосудистая недостаточность может быть проявлением токсико-аллергической реакции немедленного типа действия. Эти состояния наблюдаются при осложнениях проводимой психофармакотерапии. В этих случаях нет истинного снижения ОЦК.

При развитии токсико-аллергической реакции немедленного типа действия нарушается порозность сосудов и наблюдается выход из сосудистого русла в межклеточное пространство плазмы крови, одновременно с этим отсутствует эффект на введение вазопрессоров типа мезотона, норадреналина и адреналина (применение допмина имеет временный эффект).

3. Сосудистая недостаточность возникающая при терминальных состояниях (кома, преагония, агония вследствие истощения коры надпочечников). Проводимая терапия может быть эффективной только в I и отчасти II варианте сосудистой недостаточности.

При сосудистой недостаточности первого типа следует проводить терапию направленную на устранение основной причины заболевания, т. е. необходимо проведение терапии, направленной на уменьшение дефицита ОЦК - введение соответствующих растворов и как временная мера применение препаратов воздействующих на сосудистый тонус и сердечную мышцу. Т. е. при данном варианте терапия проводится в том же направлении как и при сердечной недостаточности I типа.

При токсико-аллергической реакции немедленного типа действия вводятся объемозамещающие растворы, используются сердечные гликозиды и средства, направленные на снижение аллергии.

5.5. Печеночная недостаточность

Как было указано ранее, понятие печеночной недостаточности не имеет четких границ. Особенно затруднена оцен-

ка степени выраженности печеночной недостаточности при критических состояниях, связанных с психическими заболеваниями. Последнее обусловлено тем, что при критических состояниях отмечаются нарушения обмена белков, углеводов, липидов, имеют место отклонения в свертывающей и противосвертывающей системах крови. Т. е. имеют место нарушения в тех системах организма, в регуляции которых печени принадлежит первостепенная роль.

Существуют различные классификации печеночной недостаточности, однако с практической точки зрения наиболее оправданным представляется деление печеночной недостаточности на две формы:

1. Малая печеночная недостаточность. Под малой печеночной недостаточностью понимают любые нарушения функций печени без развития энцефалопатии - гепатодепрессия. При малой печеночной недостаточности, помимо клинических проявлений, отмечается умеренное уменьшение уровня индикаторов гепатодепрессии, отсутствие или умеренное повышение уровня индикаторов шунтирования печени.

2. Большая печеночная недостаточность. При большой печеночной недостаточности имеет место выраженное снижение уровня индикаторов гепатодепрессии и выраженное или резко выраженное повышение уровня индикаторов шунтирования. Кроме того, (чему гепатологи придают особо важное значение) при большой печеночной недостаточности имеет место гепатогенная энцефалопатия.

В практике неотложной терапии критических состояний наибольшее значение имеет распознование и терапия именно большой печеночной недостаточности. Однако такой критерий как развитие печеночной энцефалопатии здесь не применим, так как энцефалопатия при критических состояниях, возникающих в связи с психическими заболеваниями может развится вследствие различных причин и вычленить в клинической картине печеночную энцефалопатию не представляется возможным.

Помимо выделения большой и малой печеночной недостаточности, в рамках большой печеночной недостаточности, выделяют три формы течения: 1. Печеночно-клеточная недостаточность; 2. Портально-печеночная недостаточность и 3. Сочетанные формы большой печеночной недостаточности.

При печеночно-клеточной недостаточности отмечается повышение активности аминотрансфераз (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза). О тяжести поражения печени (до известной степени) можно судить по соотношению АсАТ/АлАТ (коэфициент де Ритиса, в норме равен 1.33). Прогностически более неблагоприятным считается повышение активности АсАТ по сравнению с АлАТ, так как при тяжелых повреждениях печени синтез АлАТ страдает существенно больше, чем синтез АсАТ (А.И.Хазанов, 1988).

Для печеночно-клеточной недостаточности характерно значительное снижение протромбинового индекса (ниже 60%), снижается также холестерин сыворотки крови, отмечается снижение альбумина крови.

Для затяжной печеночно-клеточной недостаточности (у больных с критическими состояниями вследствие алкоголизма) могут обнаруживаться нарушения ВЭБ с развитием отечно-асцитического синдрома. Важную роль в развитии этих нарушений играют падение синтеза альбумина и снижение инактивации печенью альдостерона. Нарушения пигментного обмена при печеночно-клеточной недостаточности наблюдается в виде повышения коньюгированной формы пигмента.

Портально-печеночная недостаточность. В развитии этого вида большой печоночной недостаточности значительную роль играет "шунтирование" печени. В норме в кровь от желудочно-кишечного тракта через воротную вену поступает в печень и там детоксицируется. При развитии портально-печеночной недостаточности кровь из воротной вены через порто-кавальные анастамозы (минуя печень) поступает в общую систему кровотока. Таким образом, в общую систему кровотока попадают в значительном количестве такие вещества как амиак, фенолы и другие вещества, которые в норме в значительной мере нейтрализуются печенью.

При данной форме большой печеночной недостаточности не наблюдается резкого усиления желтухи, а большинство печеночных проб остается на прежнем уровне. По данным литературы при развитии портально-печеночной комы большое значение придается повышению в крови концентрации аммиака, что достаточно закономерно наблюдается при циррозах печени (Ю.Н.Сурнин, И.К.Ряпосова, 1988).

Исследования показали, что при тяжелых алкогольных делириях отмечается повышение уровня свободного фенола в крови в среднем в 7 раз (М.В.Игельник, 1987).

Сочетанные формы большой печеночной недостаточности представляют собой состояния, во время которых выявляются как признаки печеночно-клеточной, так и портально-клеточной недостаточности. Необходимо отметить, что выделение различных вариантов большой печоночной недостаточности достаточно условно, но, тем не менее, данное деление представляется целесообразным, так как степень выраженности шунтирования печени в значительной мере определяет последующую терапевтическую тактику.

Терапия печеночной недостаточности. Препараты, которые используются в комплексной терапии печеночной недостаточности делятся на средства, которые улучшают обмен печеночных клеток и средства, которые обладают противовосполительным действнем.

К первой группе относятся витамины группы В, аскорбиновая кислота, кокарбоксилаза, аминокислотные смеси. К противовосполительным препаратам относятся главным образом глюкокортикоиды. Мы преднамеренно не приводим дозы указанных препаратов, так как они при критических состояниях применяются не только для терапии печеночной недостаточности. Следовательно, их дозы будут зависеть ие только от степени выраженности печеночной недостаточности, а будут определяться глубиной расстройств систем саморегуляции организма.

Помимо указанных методов терапии, прн большой печеночной недостаточности, в особенности при значительной выраженности шунтирования печени, намн достаточно широко применяется ЭГ, о чем будет сказанно несколько ниже, в главе посвященной экстракорпоральным методам терапии.

5.6. Острая почечпая недостаточность

Под острой почечной недостаточностью понимают быстро возникающие нарушения основных, прежде всего, экскреторных функций почек (Н.А.Мухин, И.Е.Тареева, 1985). К развитию острой почечной недостаточности могут приводить самые разнообразные причины (токсические, неинфекционные

заболевания, закупорка мочевых путей и т. д.). Однако, несмотря на разнообразие этиологических факторов, выделяют 3 варианта острой почечной недостаточности - супраренальный, ренальный и постренальный.

В практике критических состояний, связанных с психическими заболеваниями наиболее часто возникает почечная недостаточность супраренального происхождения. Т. е. олигурия связана с уменьшением ОЦК и, в частности, с уменьшением ОЦП. Одновременно с этим происходит нарастание концентрации мочи. Дальнейшее уменьшение ОЦК и следующее за ним снижение АД может привести к утяжелению состояния и острой почечной недостаточности вследствие вторичных морфологических изменений. Но развитие вторичной недостаточности вследствие гиповолемических нарушений в настоящее время наблюдается крайне редко.

На высоте развития критического состояния может иметь место преходящая протеинурия длящаяся не более 1-3 дней. Протеинурия в этих случаях имеет селективный характер (помимо низкомолекулярных белков, в моче определяются и высокомолекулярные белки глобулины). Последнее указывает на то, что протеинурия носит гломерулярный характер. Следует указать, что одновременно с протеинурией, в указанных наблюдениях отмечается также уменьшение общего белка кровн, увеличение остаточного азота и мочевины крови, однако лишь в редких случаях отмечается незначительное повышение креатинина крови.

Исходя нз выше изложенного, можно предположить, что речь идет о протеинурии “переполнения”, т. е. о тех состояниях, когда через клубочки фильтруется большее количество протеинов, чем могут их реабсорбировать канальцы. Однако при протеинурии “переполнения” в моче не обнаруживаются глобулины. Таким образом, при критических состояниях имеет место как протеинурия “переполнения” (“канальцевая”), так н клубочковая протеинурия, при которой значительная роль принадлежит повышению клубочковой фильтрации вследствие преходящих поражений клубочкового фильтра иммунными комплексами.

Крайне редко при критических состояниях встречается почечная недостаточность как проявление токсико-аллергической реакции немедленного типа действия. В этих

случаях помимо протеинурии имеет место гематурия, появляются зернистые и гиалиновые цилиндры и другие отклонения, указывающие на наличие нарушений основных функций почек.

Терапия указанных состояний включает в себя применение: 1. Глюкокортикостероидов; 2. Цитостатиков; 3. Антикоагулянтов и антиагрегантов; 4. Нестероидных противовоспалительных препаратов; 5. Плазмаферез.

Читателей заинтересованных более подробной информации мы отсылаем к специальной литературе.

5.7. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) - особое состояние, характеризующееся полной разбалансировкой системы гомеостаза (М.С.Мачабели, 1970). При ДВС имеет место нарушение текучести крови, а на поздних этапах наступает коагуляция крови с агрегацией форменных элементов. Т. е. по-существу кровь теряет свою транспортную функцию, обеспечивающую доставку к тканям и органам питательных веществ и кислорода и удаление продуктов метаболизма и двуокиси углерода. Вследствие указанных расстройств развиваются нарушения в основных системах саморегуляции организма, что в итоге нередко ведет к гибели больного.

ДВС развивается при многих патологических состояниях, в том числе при всех видах шока и при всех терминальных состояниях. В патогенезе ДВС центральное место занимает образование в сосудистом русле тромбина (тромбинемия) и истощение как гемокоагуляционного потенциала, так и механизмов, препятствующих свертыванию крови и агрегации тромбоцитов (З.С.Баркаган, 1988).

В клинической практике выделяют несколько стадий течения ДВС (М.С.Мачабели, 1966, 1981; В.П.Балуда, 1970; Б.И.Кузник, 1971, 1979;): 1. Гиперкоагуляции и агрегации тромбоцитов. 2. Переходная, с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией, с разнонаправленными сдвигами в общих коагуляционных тестах. 3. Глубокой коагуляции. 4. Восстановительная.

Диагностика ДВС основывается (Г.Я.Рябов, 1984) на следующих признаках:

1. Наличие в мазках крови обломков эритроцитов (феномен фрагментации), которые появляются в результате рассечения образовавшимися нитями фибрина движущихся эритроцитов.

2. Тромбоцитопения (менее 100000 в 1 мм^3).

3. Снижение содержания фибриногена в плазме (менее 1 г/л).

4. Повышение содержания ПДФ в плазме (80 мкг/мл и более).

5. Повышение в плазме антигепаринового фактора.

6. Снижение концентрации факторов Y (менее 20%), YII, YIII, IX, X.

7. Повышение ПВ до 16 - 20 сек (снижение протромбинового индекса до 50 - 40%).

С клинических позиций при наличии геморрагического диатеза можно уверенно ставить ДВС, если имеются снижение концентрации фибриногена в крови (менее 1 г/л), тромбоцитопения (менее 100000 г/мм^3), протромбиновый индекс менее 45% (ПВ более 20 сек.).

Как указывает З.С.Баркаган, диагностика ДВС существенно облегчается тем, что при ряде форм патологий он является единственно возможным нарушением гомеостаза. В частности, ДВС является постоянным компонентом шоковых и терминальных состояний. Поэтому при этих видах патологии правильно считать наличие ДВС свершившимся фактом и немедленно начинать раннюю терапию.

Терапия ДВС включает мероприятия, направленные на лечение основного психического заболевания, вследствие которого развилось критическое состояние, включающее поддержание оптимального ОЦК. С целью нормализации процессов свертывания и восстановления антипротеазной активности плазмы рекомендуют массивные трансфузии свежемороженной плазмы. З.С.Баркаган рекомендует внутривенно струйное переливание плазмы в первоначальной дозе 600 - 800 мл с повтороными инфузиями 300 - 400 мл через каждые 6 - 8 часов (в начале каждой инфузии в/в вводят 2500 - 5000 ед гепарина, а в фазе гиперкоагуляции - 5000 - 7500 ед.). Помимо

криоплазмы следует переливать эритромассу, тромбоцитарную массу, альбумин.

Целесообразность проведения гепаринотерапии при ДВС в настоящее время вызывает различные толкования. Большинство авторов сходятся в том, что применение гепарина показано при гиперкоагуляционной и переходной фазах. Причем наиболее целесообразным представляется в/в капельное введение гепарина до 20000 - 40000 ед. в сутки. Суждения по поводу назначения гепарина в фазе гипокоагуляции различны. Одни авторы отмечают, что гепарин можно вводить и в фазе гипокоагуляции в тех же дозах. Другие полагают, что дозы вводимого гепарина должны быть снижены и он должен назначаться только в малых дозах (по 2500 ед. перед трансфузией) для покрытия трансфузионной терапии. Основным фоновым препаратом предлагаются ингибиторы протеаз (контрикал от 50000 до 300000 ед. в/в капельно).

Помимо вышеуказанных средств, как при гиперкоагуляции, так и при переходной и гипокоагуляционной фазах следует применять средства, обладающие дезагрегантным действием (трентал до 200 мг и дипиридамол 800 - 900 мг в сутки). В последнее время появились сообщения об эффективном применении при ДВС антитромбического препарата тиклопидина (до 900 мг в сутки) и тканевого активатора фибринолиза простациклина дефибротида (15 - 40 мг/кг в/в). По данным З.С.Баркагана препарат усиливает лизис тромбов и сгустков, деблокирует микроциркуляцию. Имеются также данные о применении при ДВС плазмоцитофереза.

Необходимо также отметить, что в настоящее время нет единого мнения о применении при ДВС фибриногена. Г.Я.Рябов, Б.С.Виленский (1986) считают необходимым при гипокоагуляции введение фибриногена во время гипокоагуляционной фазы (2 - 4 г в/в капельно на 250 - 500 мл раствора). М.С.Мачабели (1980) относится к введению фибриногена отрицательно.

5.8. Сепсис

Организация отделений психореанимации и внедрение оптимальных методов лечения привело к достоверному снижению летальности при критических состояниях, возни-

кающих у психически больных. Как известно, ранее они погибали в течение 5 - 10 дней от начала развития критического состояния при стремительном нарастании обезвоживания организма, на фоне которого (нередко с гиперпирексией) углублялись признаки сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, ведущие к развитию комы.

В настоящее время применение современных методов терапии дает возможность в подавляющем большинстве случаев избежать летального исхода в течение первых 10 дней развития критического состояния. Как правило, на фоне проводимой терапии наступает относительная стабилизация состояния. Однако в части случаев, где критическое состояние усугублялось дыхательной недостаточностью (вследствие пневмонии) и возникали пролежни, развивался сепсис.

Клиническая диагностика сепсиса у больных с критическими состояниями вследствие психического заболевания представляет большую трудность. Малоинформативны в этом плане и данные параклинических исследований (за исключением посева гемокультуры и миокультуры из септических очагов), так как они при критических состояниях и сепсисе больше отражают степень тяжести состояния больных, чем нозологические особенности заболевания.

Мы не обладаем достаточным опытом успешного лечения сепсиса у больных с критическими состояниями, поэтому заинтересованных читателей отсылаем к специальной литературе: "Синегнойная инфекция" (под редакцией А.Ф.Мороз), "Сепсисология с основами инфекциониой патологии" (под редакцией В.Г.Бочоришвили). В последней монографии, помимо подробного описания клинической картины сепсиса выделяются 4 основных направления терапии сепсиса: 1. Антибактериальная (с учетом антибиотикограмм возбудителя); 2. Антикоагулянтная (регулируемая гипокоагуляция); 3. Антиферментная (ингибиция агрессивных ферментов); 4. Иммунная (пассивная иммунотерапия).

В той же монографии небезынтересна глава "Шизофренические синдромы при сепсисе".

5.9. Нарушения кислотно-основного состояния

При критических состояниях, возникающих у больных шизофренией и алкоголизмом, практически всегда обнаруживаются те или иные нарушения КОС. В организме имеется целый ряд буферных систем направленных на их коррекцию:

1. Бикарбонатная буферная система ($H_2CO_3/NaHCO_3$).

2. Фосфатная буферная система (NaH_2PO_4/Na_2HPO_4)

3. Белковая буферная система крови, где диссоциация белков происходит в зависимости от pH среды в двух нарпавлениях.

4. Буферная система, связанная с гемоглобином (буферные свойства обусловлены способностью имидазольной группы принимать ионы водорода).

Помимо буферных систем крови в регуляции КОС принимают участие легкие, почки, печень и желудочно-кишечный тракт. К настоящему моменту лучше других изучены те органы и системы, которые наиболее четко реагируют на изменение КОС. Это дыхательная и выделительная системы. Декомпенсация указанных систем, как правило, приводит к значительному углублению имеющихся расстройств КОС.

При критических состояниях, возникающих у больных шизофренией и алкоголизмом, в условиях поступления в кровяное русло большого количества недоокисленных метаболитов, увеличивается концентрация ионов водорода. Бикарбонатная буферная система, при усиленном образовании ионов водорода связывает их и переводит сильные кислоты в H_2CO_3, с последующим образованием воды и двуокиси углерода. CO_2 выводится из организма через легкие. Ион водорода из кислой крови выводится через почки и экскретируется в мочу посредством фосфатного буфера. При этом из мочи в клетки канальцев в обмен на ионы водорода поступают ионы натрия, которые в клетках почечных канальцев соединяются с ионами HCO_3 и в виде $NaHCO_3$ реабсорбируются в кровь. При истощении фосфатного буфера (снижение pH мочи ниже 4,5) выведение почками иона натрия происходит за счет аммонийгенеза. При снижении pH в клетках почечных канальцев начинается процесс образования NH_3 за счет дезаминирования некоторых аминокислот. Амиак диффундирует в канальцевую мочу, где соединяется с ионом хлора и в виде хлорида аммония

выводится с мочой. Ион натрия, освобожденный от хлора, всасывается в клетках почечных канальцев, соединяется с освобожденным от ионов водорода ионом HCO_3 и в виде бикарбоната натрия возвращается в кровь.

Как было указано ранее, критические состояния протекают преимущественно с метаболическим ацидозом. Следует помнить, что в связи с нарушением недыхательных функций легких ни одно критическое состояние не протекает без патологии дыхательной системы. Таким образом, метаболический ацидоз при критических состояниях усугубляется выраженным в той или иной степени дыхательным ацидозом. В этих случаях при регуляции КОС возрастает нагрузка на почечную систему, печень и желудочно-кишечный тракт.

При утяжелении критического состояния к изначально развившемуся метаболическому ацидозу присоединяется дыхательный и он приобретает смешанный характер.

В части случаев критических состояний утяжеление статуса сопроождается развитием метаболического алкалоза. В связи с этим необходимо отметить, что понятие метаболический алкалоз в большинстве случаев условно, так как он является результатом не только внешних потерь электролитов, но и следствием расстройств клеточных и внеклеточных ионных отношений. При истинном гипокалиемическом алкалозе повышение щелочности среды определяется только во внеклеточном пространстве, в то время как в клеточном пространстве, куда перемещается большая часть ионов водорода (в обмен на ионы калия) наблюдается метаболический ацидоз. Как указывает Г.Я.Рябов, именно это обстоятельство, в большинстве случаев метаболического алкалоза, обусловливает не только трудности терапии, но и невозможность адекватной компенсации физиологическими путями.

В целом компенсаторные возможности метаболического алкалоза в организме ограничены и осуществляются главным образом легкими и почками. Легочная компенсация метаболического алкалоза проявляется в снижении легочной вентиляции (урежение частоты дыхания и уменьшение глубины вдоха). Однако возможности такой компенсации недостаточны.

Почечная компенсация метаболического алкалоза заключается в увеличении экскреции $NaHCO_3$, вследствие чего

при выраженной декомпенсации реакция мочи становится щелочной.

При значительных потерях калия почечным путем компенсаторно усиливается канальцевая реабсорбция $NaHCO_3$, т.е. экскреция $NaHCO_3$ почками резко снижается. В этих случаях имеет место парадоксальная реакция в виде наличия метаболического алкалоза, сочетающегося с кислой реакцией мочи (парадоксальная ацидурия). Принято считать, что смена кислой реакции мочи на щелочную при метаболическом алкалозе является благоприятным признаком. Это означает, что почками задерживаются водородные ионы и усиливается экскреция бикарбоната.

Водно-электролитный баланс и его нарушения при критических состояниях.

Вода составляет около 60% массы здорового мужчины. У женщины больше жира и меньше мышечной массы, а общее количество воды составляет 50%. Колебания в пределах нормы составляет 15%. С возрастом общий объем воды организма уменьшается.

Общее количество воды делят на внутриклеточную воду (30-40% массы тела) и внеклеточную (20% массы тела).

Внеклеточная вода распределяется между интерстицием (15-16% массы тела), плазмой (4-5%), лимфой и трансцеллюлярной водой (ликвор, внутрисосудистоя жидкость), которая активного участия в метаболических процессах не принимает.

Постоянство различных жидкостных сред организма поддерживается осмотическими и электрическими силами. Как известно, осмосом называют спонтанное движение растворителя из раствора с низкой концентрацией частиц в раствор с высокой концентрацией частиц через мембрану, проницаемую только для растворителя. А осмотическое давление - это сила, стремящаяся уровнять концентрации растворов по обе стороны мембраны. Необходимо подчеркнуть, что осмотическое давление определяется числом частиц, растворенных в единице объема растворителя. Осмотическое давление зависит от количества частиц и не зависит от массы, размера и валентности. Т.е. осмотическое давление в различных средах организма обусловленно как диссоциированными (Na, K, Ca, хлориды, $NaHCO_3$), так и недиссоциированными (глюкоза, моче-

вина) частицами. Осмотическое давление среды принято определять двумя понятиями: 1. Осмолярность - представляет собой суммарную концентрацию кинетически активных частиц в 1 литре раствора (мосмоль/л). 2. Осмомольяльность - представляет собой суммарную концентрацию частиц в 1 килограме растворителя (мосмоль/кг). Среднее содержание воды в крови составляет 92%, следовательно, осмомоляльность равна осмолярности деленной на 0.92. На практике имеющейся разницей пренебрегают и, как правило, пользуются понятием осмолярности.

Осмолярность плазмы является величиной достаточно постоянной и составляет 285 - 310 мосмоль/л. Одновалентные ионы, такие как натрий, калий, хлор образуют в растворе число осмолей равное числу эквивалента (электрических зарядов). Т.е. 23 мг иона Na (1 мэкв) в литре воды составляет 1 мосмоль, а 40 мг иона Ca составляющего 2 мэкв дает в растворе 1 мосмоль. Соответственно с этим глюкоза, молекулярная масса которой 180, не диссоциирует в растворе, следовательно, 180 мг глюкозы растворенной в 1 литре воды составляет 1 мосмоль.

Концентрация натрия в плазме составляет 142 (135 - 145) мэкв, т.е. осмолярность натрия в плазме равна 142 ммоль/л, концентрация калия в плазме равна 4 мэкв/л, следовательно, осмолярность одновалентного K в плазме равна 4 ммоль/л. Концентрация двухвалентного кальция в плазме равна 5 мэкв/л, значит осмолярность кальция равна 2.5 моль/л. Концентрация двухвалентного магния равна 2 мэкв/л, а осмолярность магния - 1 ммоль/л.

Таким образом, осмолярность, которая создается катионами Na, K, Ca и Mg составляет 149,5 ммоль/л, что обусловленно растворением в плазме 153 мэкв указанных катионов в литре плазмы. Концентрация одновалентного хлора в плазме крови составляет 101 мэкв/л, таким образом осмолярность хлора равна 101 мосмоль. Концентрация иона HCO_3 в плазме крови составляет 24 мэкв/л, а осмолярность иона HCO_3 - 24. Концентрация иона HPO_4 равна 24 мэкв, а осмолярность равна 24 ммоль/л. Концентрация иона SO_4 в плазме равна 1 мэкв /л, следовательно осмолярность иона SO_4 - 0.5 ммоль//л. Концентрация белка и остаточного аниона (концентрация которых в плазме равна примерио 25 мэкв/л) составляет примерно

6 ммоль/л. Осмолярность недиссоциирующих кристаллоидов плазмы (глюкозы, мочевины и другие) составляет 7 - 9 ммоль/л.

Таким образом общая осмолярность плазмы составляет 280 - 310 ммоль/л. Часть осмотического давления, которая создается белками плазмы, носит название коллоидно-осмотического давления (КОД).

КОД плазмы равно 2 ммоль/л или 0.7% осмолярности плазмы. Хотя КОД создаваемое белками незначительно, его роль в сохранении стабильности жидких сред организма весьма высока. Последнее обусловленно тем, что белки с одной стороны, обладают высокой гидрофильностью (то есть могут удерживать большое количество воды), а с другой - (в норме) не обладают способностью проникать через биологические мембраны.

Необходимо отметить, что молярный и ионный состав интерстициального пространства отличаются от молярного и ионного состава плазмы незначительно (преимущественно за счет белков и анионов хлора).

Клетки, также как и плазма и интерстициальное пространство содержат различные катионы и анионы. Основным катионом клетки является калий (концентрация в клетке 150 мэкв/л). Следовательно, ион калия создает осмотическое давление 150 ммоль/л. Ион натрия в клетке содержится в концентрации 10 мэкв/л и создает осмотическое довление 10 ммоль/л. Кроме того, в клетках имются также ионы магния 20 мэкв/л. Так как Mg является двухвалентным ионом, то осмотическое давление, которое им создается, равно 10 ммоль/л. Таким образом, общая концентрация ионов K, Na и Mg в клетке равна примерно 180 мэкв/л, а создаваемое ими осмотическое давление - 170 ммоль/л. Что касается анионов, то принято считать, что ионы хлора в клетке отсутствуют. Основным анионом клетки является ион HPO_4, концентрация которого в клетке равна 150 мэкв/л и, следовательно, осмотическое давление обусловленное ионом HPO_4 равно 75 ммоль/л. Помимо этого, в клетках находится ион HCO_3 в концентрации 10 мэкв/л, создающий осмотическое давление 10 ммоль/л.

Принято считать, что белки в клетке находятся в концентрации примерно 40 мэкв/л (осмотическое давление примерно 4.5 ммоль/л). Вопрос о концентрации остаточных анио-

нов остается открытым, поэтому трудно судить об осмотическом давлении, которое создается анионами клетки в целом.

При рассмотрении вопроса о механизме поддержания внутриклеточного объема жидкости необходимо учесть, что основным условием постоянства водных клеточных сред является их изотоничость. Т.е. количество катионов и анионов внутри клетки, равно как и вне ее, должно быть одинаковым. Но этот закон изотоничности к биологическим объектам не применим. Во-первых, внутри клетки преобладает отрицательный заряд, во-вторых, между клеткой и окружающей средой вне возбуждения сохраняется разность потенциалов до 80 мв., что очевидно и создает возможность осуществления метаболических процессов.

Анионы находящиеся внутри клетки не могут свободно проникать через клеточную мембрану. Единственным катионом, который легко проникает через клеточную мембрану и находится в свободном состоянии в клетке яляется ион калия.

Ион натрия является внеклеточным катионом, который медленно проникает в клетку. Кроме того, существует особый механизм вытеснения натрия из клетки. Потенциальной возможностью проникновения в клетку обладает также и ион хлора. Однако ион хлора не проникает в клетку, так как в ней существует значительное количество фиксированных анионов, обусловливающих отрицательный заряд, препятствующий проникновению ионов хлора в клетку.

Основные механизмы поддержания водно-электролитного баланса.

Организм получает воду в виде различных жидкостей и пищи. Кроме того, в результате метаболизма в нем происходит образование эндогенной воды. Выделение воды происходит, главным образом, через почки. Помимо этого вода собирается с поверхности кожи, альвеол, а также выводится с калом. В тех случаях когда в организм, по тем или иным причинам не поступает достаточное количество воды или происходит увеличение ее потребления, происходит повышение осмотического давления - осмолярности крови. Повышение осмолярности крови вызывает специфическое раздражение осморецепторов, расположенных в гипоталамусе, что в свою очередь вызывает и усиливает чувство жажды. Кроме того, акти-

вируется продукция антидиуретического гормона (АДГ). Увеличение выделения АДГ в кровяное русло способствует реабсорбции воды в почках. Объем внеклеточной жидкости регулируется волюмрецепторами, заложенными в предсердии. Активность волюмрецепторов проявляется как в отношении воды, так и в отношении натрия. Помимо этого регуляция ВЭБ осуществляется альдостероном, который реабсорбирует натрий из дистальных канальцев.

В регуляции функции альдостерона принимают участие ренин и ангиотензин 11.

Как видно из выше изложенного, нарушения КОС и ВЭБ тесно взаимосвязаны. Необходимо отметить, что при критических состояниях нельзя говорить о каком-либо отдельном нарушении КОС и ВЭБ. Они зависят от тяжести состояния, компенсаторных возможностей организма и эффективности проводимой терапии. Следовательно, для рассмотрения нарушений ВЭБ и КОС при поступательном развитии критического состояния, наиболее целесообразным представляется проанализировать эти осложнения на фоне того расстройства, которое являетя общим при всех критических состояниях. Таким общим расстройством является дегидратация.

Клиническими проявлениями дегидратации является жажда (следует дифференцировать от сухости слизистой оболочки рта). Как полагают, наличие жажды указывает на уменьшение в сосудистом русле объема воды по отношению к содержащимся в ней солям. Необходимо подчеркнуть, что при критическом состоянии чувство жажды (являющееся витальным) может подавлятся и больные на нее не жалуются.

Другим внешним симптомом дегидратации является сухость кожных покровов, подмышечных впадин и паховых областей. Как полагают, в этих случаях дефицит воды составляет не менее 1500 мл. Кроме того, на дифицит воды указывают снижение тургора тканей и кожы, сухость языка, снижение тонуса глазных яблок, массы тела, уменьшение наполнения наружных яремных вен, тахикардия, увеличение гематокрита, снижение ЦВД и АД.

Уменьшение количества воды (плазмы), циркулирующей в сосудистом русле, ведет к уменьшению ее потери, т.е. к олигурии. В этом случае вода реабсорбируется в почках совместно с ионами натрия.

Дегидратация в критическох состояниях, как правило, сопровождается развитием метаболичекого ацидоза (снижение BB, BE, pCO_2, а в последующем и смещение pH в кислую сторону). При уменьшении ОЦП может обнаружится и относительная гипернатриплазмия. Гипернатриплазмия может также усиливаться при лихорадке различного генеза и проведении ИВЛ с недостаточно увлажненным кислородом. Уменьшение ОЦП ведет также к относительной гиперкалиплазмии. Гиперкалиплазмия наблюдается и при развитии катаболического этапа шока, когда наблюдается усиленный распад белков. В этих случаях гиперкалиплазмия сопровождается гиперкалиурией. Однако наиболее грозной является гиперкалиплазмия, возникающая вследствие потери калия клеткой и ее перемещения в интерстициальное пространсмтво, а затем и в плазму. Дегидратация ведет и к относительной гиперхлоремии. Гиперхлоремия относительно редко встречается при дегидратации и обнаруживается при несбалансированной инфузионной терапии.

Как было указано ранее, при критических состояниях к имеющемуся метаболическому ацидозу присоединяется выраженный в той или иной степени дыхательный ацидоз (вследствие нарушения недыхательных функций легких). Последнее в свою очередь ведет к углублению нарушений ВЭБ.

При последующем утяжелении состояния происходит изменение основных условий существования биологических объектов - нарушение изотоничности различных сред организма, что в свою очередь непосредственно связано с нарушением изоосмолярности сред, разделенных полупроницаемыми мембранами. Последнее нередко выражается в развитии декомпенсированного метаболического (гипокалиплазмического, гиперхлоремического) алкалоза, как конечной фазы метаболических расстройств несовместимых с жизнью.

ТЕРАПИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Как было указано ранее при критических состояниях, возникающих у больных шизофренией и алкоголизмом, наблюдается полиорганная патология, обусловленная, с одной стороны, усилением эндогенного катаболизма, а с другой - частичным или полным нарушением поступления в организм питательных веществ и воды. Это, в свою очередь, ведет к истощению резервов в механизме саморегуляции.

Поэтому при фебрильной шизофрении, тяжелых осложнениях проводимой психофармакотерапии, тяжелом алкогольном делирии и острой алкогольной энцефалопатии возникает необходимость применения не только психотропных средств, но и проведения комплекса реанимационных мероприятий, направленных на поддержание жизненно важных функций организма.

В связи с наличием при критических состояниях нарушения микроциркуляции тканей и органов, ухудшается всасываемость препаратов вводимых внутрь и внутримышечно, что ставит перед необходимостью вводить их внутривенно (в особенности на начальном этапе терапии). С этой целью перед началом терапии больным проводится катетеризация одной из центральных вен. Это дает возможность измерять ЦВД, кроме того, (при длительном введении препаратов) уменьшается вероятность повреждения интимы сосудов.

Среди мероприятий, направленных на поддержание жизненно важных функций организма, наиболее значимым представляется следующие:

1. Восстановление ОЦК для восстановления адекватного кровоснабжения органов и тканей.

С этой целью применяются различные инфузионные среды - объемозамещающие, базисные и корригирующие растворы. Как известно, к объемозамещающим растворам относятся плазмозамещающие растворы декстрана, желатина, крахмала, аутогенные плазмозаменители (плазма, альбумин, протеин) и кровь. Исследованиями Б.В.Петровского и В.А.Аграненко (1979), А.К.Гаврилова и П.С.Васильева (1982), Г.Н. Хлябича

(1992) показано, что плозмозамещающие растворы по своему гемодинамичческому эффекту превосходят цельную кровь. Они быстрее восстанавливают ОЦК и улучшают реологические свойства крови.

Из плазмозамещающих растворов наиболее часто применяются препараты типа полиглюкина и реополиглюкина. Выбор объемозамещающего раствора зависит от тяжести состояния больного. Предпочтение препаратам типа полиглюкина отдается в тех случаях, когда наблюдается тенденция к снижению АД и возникновению коллаптоидных состояний. Более часто применяются препараты типа реополиглюкина, которые, обладая высокой реологической активностью, являются эффективными гемодилютантами, быстро восстанавливающими капилярный кровоток. Кроме того, улучшая органный кровоток, они усиливают диурез и способствуют выведению продуктов метаболизма и токсинов.

Применение препаратов типа реополиглюкина ограничено в тех случаях, когда развиваются геморрагическиме диатезы, появляется тромбоцитопения, имеются тяжелые поражения печени, с увеличением времени кровотечения.

В качестве объемозамещающих растворов применяются и аутогенные плазмозаменители. Из них наиболее часто используются альбумин и консервированная плазма. Применение плазмы обусловленно тем, что помимо улучшения капиллярного кровотока и увеличения ОЦК, она представляет собой смесь различных белков, обладающих комплексным лечебным воздействием. Применение плазмы ограничивается возможиостью развития реакции непереносимости. Более часто используется альбумин. Необходимо отметить, что он имеет ряд преимуществ перед плазмой. При критических состояниях, возникающих у больных шизофренией и алкоголизмом имеет место снижение альбуминовой фракции. Следовательно, применение альбумина при критических состояниях наиболее оправданно. Альбумин является резервным белком и универсальным средством транспорта ферментов, гормонов, токсических и лекарственных средств. Приемущество альбумина перед плазмой связано и с тем, что он выпускается в различной концентрации (5, 10, 20, 25%). Это очень важно, так как имеется возможность варьировать объем вводимых жидкостей, ие уменьшая колоидно-осмотическое давление плазмы

крови. Помимо прочего, при введении альбумина отпадает необходимость проведения индивидуальной совместимости в системе АБО.

При критических состояниях основной целью введения объемозамещающих растворов является восстановление преимущественно объема плазмы. Но при быстром их введении возникает опасность ухудшения состояния вследствие перемещения внеклеточной жидкости (воды) в сосудистое русло. Это ставит перед необходимостью введения базисных растворов, содержащих большое количество воды - 5 - 10% растворы глюкозы. Но применение их ограничено при гипотонической дегидратации. В качестве корригирующих растворов используются изотонический раствор хлорида натрия, раствор гидрокарбоната натрия, раствор калия-магния аспарагината и др. Необходимость применения указанных препаратов основывается на данных клинических и параклинических показателей в момент исследования. Их объемы и длительность применения варьируются в зависимости от тяжести состояния и прогноза.

2. Коррекция дыхательных и метаболических нарушений.

Качество и степень глубины указанных нарушений, помимо клинических данных, основывается на показателях КОС и газов крови. Коррекция дыхательных и метаболических нарушений в значительной степени достигается введением упомянутых выше объемозамещающих растворов, в особенности корригирующих. Необходимо отметить, что нарушение ВЭБ не возникает изолированно вне связи с нарушениями КОС. Следовательно, выравнивание ВЭБ непосредственно отражается на показателях КОС и клинической картине заболевания. Помимо корригирующих растворов, при выраженных метаболических нарушениях у больных с критическими состояниямн используются низкомолекулярные препараты поливинил-пирилидона - гемодез, полидез. Их применение, как и большинства препаратов данного класса, основано на том, что низкомолекулярная фракция указанных препаратов обладает высокой адсорбционной способностью по отношению к токсическим веществам.

3. Коррекция микроциркуляторных нарушений.

Как известно микроциркуляторные нарушения, при критических состояниях возникают вследствие уменьшения ОЦК

и последующей централизации кровообращения. В этих случаях коррекция микроциркуляторных нарушений в значительной степени достигается введением упомянутых выше объемозамещающих растворов, которые устраняют дефицит ОЦК и тем самым способствуют нормализации общего периферического сопротивления. С этой целью используются также трентал, кавинтон, ксантинол. Применяется и эуфиллин, обладающий спазмолитическим сосудорасширяющим действием. Снижение общего периферического сопротив-ления достигается также применением препаратов различных фармакологических групп и в первую очередь центрального действия - дроперидол, оксибутират натрия, транквилизаторов.

Нередко при критических состояниях микроциркуляторные расстройства обусловлены изменением реологических свойств крови. В этих случаях вводятся приемущественно плазмозаменяющие растворы и аутогенные плазмозаменители.

4. Коррекция нарушений гемокоагуляции.

Нарушения гемокоагуляции при критических состояниях характеризуются фазностью течения. При выраженной гиповолемии, связанной с гипоплазмией, практически всегда имеет место гиперкоагуляция. В части случаев после нормализации ОЦК указанные явления выравниваются и не возникает необходимости введения дополнительных препаратов. Однако в другой части случаев, несмотря иа проводимую терапию объемозамещающими растворами, возникает необходимость введения антикоагулянта прямого действия гепариина и антиагреганта дипиридамола (курантил).

Наибольшие затруднения в терапии возникает на 2 стадии ДВС. Ведущая роль в терапии ДВС с развитием гиперкоагуляции приидлежит гепарину. Между тем, применение гепарина на 2 стадии ДВС вызывает возражения ряда исследователей, которые отдают предпочтение альбумину, реополиглюкину, гемодезу, акцентируя внимание на терапии основного заболевания. Мы также воздерживаемся от применения гепарина при возникновении признаков геморрагического синдрома. С целью уменьшения проницаемости сосудов и изменения фибринолитической активиости используются кортикостероидные гормоны - преднизолон, гидрокортизон.

5.Терапия сердечно-сосудистой недостаточности.

Как было указано ранее при критических состояниях имеет место сосудистая недостаточность, которая корригируется введением объемозамещающих растворов. Достаточно редко при сердечно-сосудистой недостаточности с сосудистой гипотонией возникает необходимость применения препаратов, оказывающих положительное инотропное и хронотропное действие - норадреналин, адреналин. В части случаев случаев также применяется допмин. В отличие от других симптоматических аминов, допмин вызывает отчетливое инотропное действие без учащения сердечных сокращений. Допмин применяется при осложнениях, связанных с проводимой психофрамакотерапии в виде токсикоаллергической реакции немедленного типа действия (т.е. при гиповолемическом шоке с низкой периферической резистентностью, не подающемуся терапии объемозамещающими растворами). Возникающая при критических состояниях тахикардия, как правило, связана с электролитными нарушениями, исчезает при проведении соответствующей терапии и не требует применения антиаритмических средств. При развитии признаков сердечной недостаточности используются сердечные гликозиды быстрого действия - стрфантин, дигоксин, коргликон.

6. Восстановление функций почек.

Необходимо отметить, что быстрое устранение гиповолемии и нормализация АД способствуют восстановлению диуреза. В целях стабилизации мочеотделения при форсированном диурезе (например, при сердечной недостаточности) применяются диуретики - лазикс, мочевина, манитол.

7. Антибактериальная терапия.

При критических состояниях довольно часто возникает пневмония, что ставит перед необходимостью использования антибиотиков и сульфаниламидов. Выбор препарата и дозы определяются чувствительностью инфекционного агента к набору антибиотиков.

По показаниям также применяются глюкокортикоиды (гидрокортизол, преднизолон), десенсибилизирующие средства (димедрол, супрастин, тавегил) и другие препараты, обладающие антиаллергическим действием.

Парентеральное питание

В терапии критических состояний важное место занимает проведение оптимального перентерального питания (ПП). Целью проведения ПП при критических состояниях является поддержание равновесия между процессами синтеза и распада. Известно, что в здоровом организме указанное равновесие соблюдается довольно строго, в то время как при различных заболеваниях (в особенности тяжелых) наблюдается его нарушения.

Определяющим фактором в комплексе нарушений обмена веществ при критических состояниях является белковая недостаточность. При критических состояниях она обусловлена, прежде всего, усилением распада белка, причем усиливается не только катаболизм, но и угнетается синтез белков (анаболическая фаза белкового обмена). Как было указано ранее, при критических состояниях подавляются чувство жажды и чувство голода - наблюдается недостаточное поступление белка в организм. Таким образом, при критических состояниях имеет место как экзо- так и эндогенная гипопротеинемия.

Как известно в организме не существует запасов белка и уже с первых же дней голодания начинается использование клеточного белка. Распад структурного белка жизненно важных органов и регуляторных систем ведет к нарушению нейрогуморальной регуляции обмена веществ. Нарушается также образование и ряда других биологически активных веществ (гормоны, медиаторы, ферменты). Наблюдаются нарушения функций и структуры желез внутренней секреции - гипофиз, надпочечники, половые железы, щитовидная железа. Изменение трофической функции ведет к нарушению функции ряда органов, обеспечивающих направленность обмена веществ - печень, поджелудочная железа и т.д. Вышеизложенное и объясняет дискоординацию обменных процессов, ведущую к существенным нарушениям жизнедеятельности организма.

Поскольку нарушения метаболизма оказывают существенное влияние на течение и исход заболевания, целью ПП является обеспечение потребностей организма в белке. Необходимы также источники энергии, т.к. без них невозможны пластические процессы.

Конечный эффект ПП всегда определяется взаимодействием организма и применяемых препаратов. Парентеральное введение даже самых совершенных препаратов представляет собой лишь доствaку питательных веществ, но не определяет степень их усвоения. Следовательно, важной является стимуляция усвоения вводимых препаратов.

Из белковых препеаратов для проведения ПП используются альвезин, полиамин вамин, аминостерил и другие белковосодержащие препараты предназначенные для ПП.

Для энергетического обеспечения, помимо белков, используется глюкоза, признанная в настоящее время наилучшим средством для этих целей (А.В.Климанский и Я.А.Рудаев, 1984, Г.Н.Хлябич, 1992). Как правило применяются 20 и 30% растворы глюкозы. Определение необходимого количества белка и глюкозы проводится по существующим для ПП расчетным формулам.

Следует подчеркнуть, что прн ПП мы придерживаемся методики Dudrik, который предпочитает не применять жиросодержащие эмульсии. Это объясняется тем, что прн наличии воспалительных явлений в дыхательной системе использование липидов чревато возникновением осложнений в виде жировых эмболий.

Для более полного обеспечения ПП, помимо белков и глюкозы, вводятся также витамины. А в качестве стимулятора применяются инсулин и ретаболил.

Необходимо отметить, что длительность проводимого ПП определяется тяжестью состояния больных и обычно не превышает 5-7 дней. При уменьшении микроциркуляторных расстройств, когда улучшается всасываемость необходимо больных переводить на энтеральное питание. При нем в части случаев используются специальные легко усваеваемые смеси, содержащие все необходимые вешества - нэфрамин, велатон и др.

Терапия фебрильной шизофрении

Помимо перечисленных средств, направленных на выравнивание гомеостаза, при критических состояниях применяются н также мощные детоксикационные средства как ГБО и ЭГ. В зависимости от нозологической принадлежности за-

болевания и психопатологических проявлений используются также психотропные препараты и другие методы биологической терапии.

Обращаясь к патогенетической терапии фебрильной шизофрении следует сказать, что большинство отечественных психиатров указывают на высокую эффективность при них аминазина. Другие авторы подчеркивают, что ЭСТ является наиболее высокоэффективным методом лечения. D.Laskowska и соавт., (1966) рекомендуют начинать терапию галоперидолом, с последующим курсом аминазина.

Необходимо отметить, что аминазин является высокоэффективным методом лечения, однако его применение не всегда оправдано. В части случаев он не только не улучшает состояния больных, но и способствует появлению пролежней в местах инъекций. Наши данные показывают, что аминазин не эффективен в тех случаях, когда в анамнезе имеют место различные лекарственные и пищевые аллергии. Следует также помнить, что аминазин сам является препаратом нередко вызывающим аллергию. Вместе с тем, мы поддерживаем мнение А.С.Тиганова о том, что при фебрильной шизофрении, чем раньше начата аминазинотерапия, тем она эффективнее. Подчеркнем, что эффективность аминазина в значительной степени зависит от состояния гомеостаза. Если фебрильный приступ распознан с самого начала, еще до возникновения нарушений гомеостаза, эффективность введения аминазина максимальна. На более поздних этапах, когда наблюдаются выраженные нарушения гомеостаза, эффективность аминазина, впрочем как и других психотропных средств (в особенности при внутримышечном и энтеральном введении), значительно снижается. Кроме того, на критическом этапе заболевания, помимо основного психотропного действия, аминазин проявляет и другие свойства (снижение АД, торможение дыхательного центра и т.д.), которые мы относим к осложнениям. Связанно это с тем, что при неустойчивом равновесии, которое представляет собой критическое состояние, терапевтическая широта препарата (т.е. диапазон между минимально действующей дозой и минимально токсической дозой) уменьшается.

Некоторые авторы (Н.Д.Еникеев, 1986) рекомендуют при терапии критических состояний воздерживаться от примене-

ния нейролептиков и ЭСТ. На фоне дезинтоксикационной терапии они предлагают вводить седуксен. Не отрицая необходимость дезинтоксикальной терапии и введение седуксена, трудно согласиться с рекомендацией авторов, так как ни дезинтоксикационная терапия, ни седуксен не обладают обрывающим психоз действием.

Сравнивая данные других авторов и анализируя собственные результаты, скажем, что на этапе кататонического возбуждения и ступора аминазин и ЭСТ обладают примерно одинаковой эффективностью.

Вместе с тем на III этапе заболевания, когда развивается аментивноподобное и гиперкинетическое возбуждение как аминазин, так и ЭСТ являются малоэффективными средствами. Одним из наиболее эффективных методов лечения фебрильного приступа в этот период является ЭГ, проведение которой в большинстве случаев позволяет предотвратить летальный исход.

Обычно уже к окончанию сеанса ЭГ отмечается постепенное снижение температуры, начинают нормализоваться показатели гемодинамики, отклонения КОС и ВЭБ. В больщенстве случаев больным проводится один сеанс ЭГ. Однако у ряда пациентов, через 1-2 дня после проведения первого сеанса, наблюдается ухудшение показателей гемодинамики, КОС, ВЭБ. Хотя эти показатели и отклоняются от нормы в меньшей степени, тем не менее возникает необходимость проведения повторного сеанса ЭГ, который, как правило, приводит к стойкому улучшению и выводу больного из критического состояния.

Следует особо подчеркнуть, что после проведения ЭГ исчезают элементы кататонического регистра, аментивноподобного и гиперкинетического возбуждения. Однако в клинической картине заболевания остаются “сквозные” расстройства - паранойяльные и параноидные симптомы, которые имели место до начала фебрильного приступа. Следовательно, являясь методом позволяющим в большинстве случаев предотвратить летальный исход, ЭГ не обладает свойством обрывать психоз.

Как известно при фебрильном приступе, особенно при аментивноподобном и гиперкинетическом возбуждении, наиболее грозным осложнением является отек и набухание голов-

ного мозга, клинически проявляющееся прекоматозным и коматозным состояниями. Одной из основных причин возникновения отека и набухания головного мозга при фебрильной шизофрении является гипоксия мозга. В связи с этим в комплекс лечебных мероприятий при фебрильном приступе включается ГБО.

Включение в комплексную терапию ГБО приводит к значительному улучшению общего состояния больных. Выравниваются показатели КОС, улучшаются реологические свойства крови, уменьшаются клинические проявления нарушений микроциркуляции, стабилизируется АД, снижается фебрильная температура. Необходимо отметить, что ГБО при фебрильных приступах, так же как и при других критических состояниях, не обладает избирательным, однонаправленным действием, а оказывает общее "нормализующее" действие. Например, ГБО стабилизирует АД как прим гипо-, так и гипертонии. Также наблюдается улучшение состояния показателей свертывающей системы крови прн гипо- и гиперкоагуляции.

Один из наиболее сложных вопросов терапии при фебрильном приступе, равно как и при осложнениях, связанных с проводимой психофармакотерапией, является терапия пролежней. Как известно, темп возникновения пролежней, их распространенность и глубина, в значительной степени зависят от общей тяжести состояния больных и отражают главным образом степень микроциркуляторных расстройств. Улучшение общего состояния больных приводит к уменьшению микроциркуляторных расстройств и, следовательно, к ограничению пролежней. Тем не менее здесь возникает необходимость проведения местной терапии.

Местная терапия пролежней сводится к обработке их раствором перекиси водорода до очищения от гноя и свободно отделяющихся некротизированных тканей. Далее раневая поверхность обрабатывается перманганатом калия. В части случаев образуется плотный струп, который иссекается. При подозрении на возникновение синегнойной инфекции раневая поверхность обрабатывается борной кислотой, а внутривенно вводится антисинегнойная плазма. В последнее время при местной терапии пролежней рекомендуют применение препарата иммосгент.

Иммосгент рекомендован в качестве местного антибактериального средства при инфицированных пролежнях. Он оказывает пролонгированное антимикробное действие, обеспечивает местную детоксикацию раны, активно сорбирует токсические раневые метаболиты, нормализует pH раневой среды.

В целом эффективность местной терапии пролежней зависит от общего состояния больных, а грануляция раневой поверхности начинается только после улучшения микроциркуляции.

Терапия тяжелых осложнений, связанных с проводимой психофармакотерапией

По сравнению с другими, в данной группе дезинтоксикационная, противовоспалительная и десенсибилизирующая терапия проводится в большом объеме. Несмотря на необходимость проведения регидратационной терапии, следует вводить минимальное количество препаратов, так как любой новый медикамент может вызвать токсико-аллергическую реакцию.

Одно из ведущих мест в терапии осложнений занимают препараты метаболического действия - ноотропы. Среди них предпочтение отдается ноотропилу и энцефаболу (для в/в введения). Особенно эффективным оказался последний. Применение энцефабола, помимо экстрапирамидных расстройств, существенно уменьшает псевдобульбарные расстройства - нарушения глотания, дизартрию. Вместе с тем, значительного усиления психомоторного возбуждения не наблюдается. При мнестико-интеллектуальных расстройствах энцефабол также эффективен.

К отрицательным моментам следует отнести невозможность применения энцефабола в течение длительного времени с использованием периферических (кубитальных) вен, так как в связи с низкой pH препарата имеется большая вероятность возникновения флебитов. В комплексную терапию тяжелых осложнений, проводимой психофармакотерапии нами включается и ЭСТ. Эффективность применения данного метода в различных группах разная.

В группе, где осложнения проявляются в развитии кататонических расстройств, сопровождающихся онейроидными переживаниями эффект ЭСТ наиболее выражен. Как правило, после проведения 1-3 сеансов ЭСТ удается добиться полного снятия как кататонического ступора, так и кататонического возбуждения. Редукция онейроидных переживаний происходит практически одновременно с уменьшением кататонических расстройств.

В части случаев наблюдается обрыв психоза с амнезией онейроидных переживаний и на первый план начинают выступать незначительные аффективные расстройства. У других больных по выходе из онейроидного состояния клиническая картина определяется выраженными аффективно-бредовымн расстройствами.

В тех случаях, когда осложнения проявляются в виде кататонических расстройств с аффективно-бредовыми расстройствами ЭСТ в большинстве случаев, одновременно с редукцией кататонических расстройств, приводит к обрыву психоза. Реже, в последующем, клиническая картина определяется повышенным или пониженным настроением в сочетании с астеническими расстройствамн.

В случаях, где осложнения проявляются в развитии кататонии, сопровождающейся галлюцинаторно-параноидными расстройствами ЭСТ наряду с редукцией кататонических расстройств приводит к дезактуализации галлюцинаторно-бредовых расстройств. Однако полного выхода из психоза не наблюдается.

Включение ЭСТ в компексную терапию у всех больных данной группы, вне зависимости от характера психопатологических расстройств, способствует нормализации температуры, уменьшению вегетативных расстройств, улучшению микроциркуляции, стабилизации АД и ЧСС. Кроме того, ЭСТ снижает мышечный тонус, вследствие чего восстанавливается экскурсия грудной клетки и тем самым предупреждается опасность развития застойных явлений в легких. Важное значе-ние имеет также и то, что после проведения ЭСТ больные начинают самостоятельно принимать пищу, что позволяет отказаться от зондового питания и уменьшить объем медикаментозных средств вводимых парентерально.

Следует отметить, что после редукции кататонических расстройств, вслед за снижением мышечного гипертонуса, в значительной части случаев выявляются экстрапирамидные расстройства (гиперкинезы, акатизия), в отношении которых ЭСТ малоэффективно.

Формирующиеся в результате лечения ЭСТ ремиссии, как правило, нестойкие (от 6 до 12 суток) и в дальнейшем, уже в общепсихиатрических отделениях, при возобновлении психопатологических расстройств, возникает необходимость некоторым больным вновь проводить ЭСТ (3- 6 сеансов), с одновременным назначением “мягких” нейролептиков или нейролептиков других химических групп.

ЭСТ также применяется и в тех случаях, когда клиническая картина заболевания, в той или иной степени соответствует ЗНС. Разумеется ЭСТ в данной группе назначается после проведения оптимальной дезинтоксикационно-регидратационной терапии.

В части случаев проводимая дезинтоксикационно-регидратационная терапия не приводит к улучшению состояния и в этих случаях ЭСТ проводится по витальным показаниям. Здесь критериями эффективности ЭСТ и целесообразности ее проведения являются: снижение температуры, уменьшение выраженности вегетативных и экстрапирамидных расстройств, тенденция стабилизации АД и ЧСС, уменьшение глубины нарушения сознания. В части случаев уже после проведения первого сеанса удается вступить с больным в контакт (получить ответы на простые вопросы). Однако описываемое улучшение состояния длится от нескольких минут до нескольких часов. Здесь ЭСТ продолжается до выхода больных из критического состояния (в течение 3 - 4 дней по 1- 2 сеанса в сутки). Необходимо отметить, что по мере проведения ЭСТ периоды улучшения состояния становятся более продолжительными.

У другой группы больных, где клиническая картина осложнений соответствует ЗНС дезинтоксикационно-регидратационная терапия приводит к улучшению, ЭСТ присоединяется на 3- 5 сутки (с целью купирования психопатологических расстройств), когда симптомы угнетения сознания сменяются продуктивными психопатологическими расстройствами.

В последних 2 группах по выходе из критического состояния клиническая картина в большинстве случаев определяется сочетанием продуктивной психопатологической симптоматики (галлюцинатороно-параноидных, аффективно-бредовых, аффективных и неврозоподобных расстройств) с выраженным в различной степени органическим психосиндромом. Реже по выходе из критического состояния (преимущественно при приступообразном течении процесса) наблюдается обрыв психоза и на первый план выступают явления органического психосиндрома, преимущественно с мнестико-интеллектуальными расстройствами.

В той же группе, где осложнения проявляются в виде развития тяжелого акинеторигидного синдрома ЭСТ назначается на 2-3 день от начала проведения инфузионно-регидратационной терапии. ЭСТ, как правило, оказывает положительное влияние преимущественно на псевдобульбарные, вегетативные нарушения и гипертермию. В то время как воздействие на экстрапирамидные расстройства носит частичный характер - значительно снижается мышечный тонус и на первый план выступают гиперкинетические расстройства. Кроме того ЭСТ редуцирует своеобразное состояние психического дискомфорта и тревогу (т.н. психическую акатизию), которые обычно возникают в этих случаях одновременно с экстрапирамидными расстройствами.

Необходимо подчеркнуть, что ЭСТ наиболее эффективно на этапе психомоторного возбуждения и ступора. При преобладании симптомов отсутствия сознания наиболее эффективным методом терапии является ЭГ, которая в большинстве случаев преодотвращает летальный исход. ЭГ существенно улучшает показатели гемодинамики, ВЭБ и КОС. Однако в меньшей степени редуцирует проявления основного психического заблевания, экстрапирамидные и псевдобульбарные расстройства, медленнее востанавливаются до нормальнго уровня показатели клинического анализа и свертывающей системы крови.

В тех случаях, когда имеется непосредственная угроза возникновения отека и набухания головного мозга ЭГ целесообразно сочетать с ИВЛ. В зависимости от состояния больного ИВЛ необходимо продолжать и после окончания ЭГ. Учитывая частоту возникновения у данного контингента больных

дыхательной недостаточности, проведение ЭГ в комплексе с ИВЛ представляется необходимым не только в целях коррекции метаболической и дыхательной гипоксии, но и для активного лаважа трахеобронхиального дерева.

В комплексную терапию осложнений, связанных с проводимой психофармакотерапией (как и при фебрильных приступах), включается ГБО. Как правило, сеансы ГБО проводятся после выхода больных из критического состояния. Применение ГБО улучшает общее состояние больных (выравниваются показатели КОС, улучшаются реологические свойства крови, уменьшаются клинические проявления нарушений микроциркуляции). Помимо указанных расстройств ГБО оказывает существенное влияние на проявления органического психосиндрома и, в частности, уменьшает мнестические расстройства, становятся менее выраженными недержание аффекта и астенические проявления.

Не менее значительно воздействие ГБО и на неврологические проявления осложнений. Уменьшаются вегетативные расстройства - сальность и гиперемия лица, сухость кожных покровов. После 2-3 сеансов ГБО увеличивается мышечная сила (в особенности в верхних конечностях). Больные становятся более активными. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что ГБО меньше влияет на снижение тонуса мышц конечностей.

В связи с тем, что у больных с осложнениями введение препаратов внутрь затруднено в качестве корректора применяется акинетон и тремблекс.

Как известно при критических состояниях подявляется кашлевой рефлекс и нарушается глотание, что приводит к затеканию слюны в трахею и служит дополнительной причиной возникновения пневмонии. Для уменьшения указанных расстройств обычно применятеся атропин.

Возникающие при осложнениях экстрапирамидные расстройства (в особенности среди больных, у которых они наблюдались и во время предыдущих поступлений), трудно поддаются лечению. При улучшении психического и соматического состояния больные продолжают залеживаться в постели, с трудом меняют положение тела, что затягивает заживление пролежней и разрешение пневмонии. В связи с этим представляется необходимым включение в комплекс проводимого лече-

ния активирующих физиотерапевтических процедур - дыхательной гимнастики, массажа.

Как было указано ранее в части случаев при тяжелых осложнениях возникает истинная почечная недостаточность, что ставит перед необходимостью увеличения доз применяемых глюкокортикоидов (преднизолон), прямых антикоагулянтов (гепарин) и антиагрегантов (дипиридамол).

Терапия тяжелого алкогольного делирия

Неотложные мероприятия при тяжелом алкогольном делирии начинается с купирования психомоторного возбуждения и достижения медикаментозного сна, что дает возможность беспрепятственно проводить инфузионную терапию, направленную на коррекцию сдвигов в жизненно важных функциях организма. С этой целью наиболее часто применяется седуксен (реланиум). Однако в средних дозах он не всегда приводит к наступлению медикаментозного сна, а увеличение его доз приводит к депрессии дыхательного центра. Используются также оксибутират натрия и гексенал, обладающие антигипоксическими свойствами.

В тех случаях, когда регидратационная терапия оказывается не эффективной, в комплекс проводимых мероприятий включается ЭГ. Субъективно ЭГ больными переносится хорошо и не вызывает никаких отрицательных переживаний. Осложнением ЭГ можно считать преходящий тремор рук, появляющийся к концу сеанса. Обычно проводится один сеанс ЭГ, после которого наблюдается выравнивание метаболических и ряда биохимических показателей. Выход из делирия обычно наблюдается в течение первых суток после проведения ЭГ. Но в ряде случаев вновь наступает ухудшение состояния и через 1-2 суток вновь возникает необходимость проведения повторного сеанса ЭГ, после которого восстановление биохимических показателей наступает раньше чем после первого.

В части случаев (как и при осложнениях проводимой терапии) возникает необходимость сочетания ЭГ с ИВЛ. Вентиляция продолжается после окончания сеанса ЭГ в зависимости от состояния больного от 6 до 10 часов. После перевода больных на спонтанное дыхание, как правило, продуктивная пси-

хопатологическая симптоматика не выявляется и на первый план выступают явления выраженной астении.

В течение последнего времени в комплексной терапии тяжелого алкогольного делирия применяется энтеросорбция (введение сорбента внутрь). Кроме того энтеросорбция может применяться как самостоятельная процедура в тех случаях, когда проведение экстракорпоральной гемосорбции по той или иной причине невозможно.

Одним из звеньев в патологической цепи тяжелого алкогольного делирия являются отек и набухание головного мозга. Как известно, они являются реакцией ЦНС на различные вредные воздействия. Ведущими факторами возникновения отека и набухания головного мозга при тяжелом делирии является метаболическая гипоксия, а в части случаев смешанная гипоксия вследствие присоединения дыхательной или циркуляторной гипоксии. В связи с чем в комплекс лечебных мероприятий включается ГБО, которая особенно эффективна при так называемом "фебрильном" делирии.

С диагностической точки зрения среди алкогольных делириев наиболее сложными считаются дебютирующие судорожным синдромом. Данные ЭЭГ исследований (В.П.Марьенко,1970), а также собственные данные показывают, что у больных хроническим алкоголизмом с судорожным синдром и без него существенной разницы в картине ЭЭГ не обнаруживается. Нами было предположено, что судорожный синдром при тяжелых алкогольных делириях возникает не в связи с наличием активного эпилептического очага, а является следствием отека и набухания головного мозга. Т.е. при делириях предполгается другой генез судорожного синдрома.

Представленные данные позволяют при тяжелых алкогольных делириях, дебютирующих судорожным синдромом, в комплекс лечебных мероприятий включить ГБО. Следует отметить, что ГБО существенно сокращает длительность делирия и значительно улучшает биохимические показатели.

Терапия острой алкогольной энцефалопатии Гайе-Вернике

Неотложные мероприятия при острой алкогольной энцефалопатии, так же как и при тяжелом алкогольном делирии

начинаются с купирования психомоторного возбуждения и достижения медикаментозного сна. Однако в отличие от делирия, здесь депрессия дыхательного центра возникает уже на средних дозах, а наступающий медикаментозный сон бывает кратковременным. И это требует определенной осторожности при назначении транквилизаторов.

Принципиальное отличие оптимальиой терапии при острой алкогольной энцефалопатии, по сравнению с другими критическими состояниями заключается в следующем:

1. Максимальное ограничение количества вводимых объемозамещающих растворов, иесмотря на низкое ЦВД.

2. Максимальное ограничение вводимых белковых препаратов и высококонцентрированных растворов глюкозы, предназначенных для ПП.

Это связано с тем, что при острой алкогольной энцефалопатии, еще задолго до развития психоза, наблюдается подавление чувства жажды и чувства голода и, следовательно, снижается усвояемость белков и углеводов, в том числе вводимых парентерально. По этому при расчете ПП за оптимум следует принимать нижнию границу нормы уровня общего белка крови.

Как было омечено ранее при острой алкогольной энцефалопатии имеет место выраженная в той или иной степени печеночная недостаточность. При большой печеночной недостаточности имеет место дисбаланс аминокислот в плазме, заключающийся в уменьшении количества аминокислот с разветвленными цепочками (лейцин, изолейцин, валин) по отношению к ароматическим аминокислотам (тирозин, фенилаланин, триптофан).

Исходя из вышеизложенного представлется целесообразным для ПП при острой алкогольной энцефалопатии использовать препараты типа аминостерила N-Нера (5% , 8%), который содержит низкую концентрацию ароматических аминокислот при высокой концентрации аминокислот с разветвленными цепочками.

Введние препаратов типа аминостерила N-Нера оправданно и тем, что аминокислоты с разветвленными цепочками поставляют в организм субстраты, которые связывают токсические вещества обнаруживающиеся в крови ири печеночной недостаточности (например, валин через систему сукцинат-α-

кетоглютарат-глютамат-глютамин связывает аммиак). Помимо этого плагают, что лейцин стимулирует синтез протеина и тормозит его распад.

При острой алкогольной энцефалопатии (так же ка и при других критических состояниях) применяется ЭГ. При проведении ЭГ улучшение состояния обычно наступает после первого сеанса и в первую очередь выражается в улучшении показателей, отражающих состояние гомеостаза. После ЭГ вновь проявляются противоположные эффекты вегетативной нервной системы, возникают также и недлительные люцидные окна.

Необходимо отметить, что в части случаев при острой алкогольной энцефалопатии имеют место достаточно выраженные нарушения в свертывающей и противосвертывающей системах крови (II стадия ДВС), что затрудняет проведение ЭГ . В указанных случаях перед сеансом ЭГ следует проводить сеанс ГБО. Гипербарическая оксигенация помимо того, что уменьшает отек и набухание головного мозга, "нормализует" (разумеется после проведения соответствующей регидратационной и дезинтоксикационной терапии) свертываемость крови. Иными словами при острых алкогольных энцефалопатиях, в случаях со значительными нарушениями свертываемости крови, следует вначале проводить сеанс гипербарической оксигенации, а затем сеанс экстракорпоральной гемосорбции.

ГБО при острой алкогольной энцефалопатии применяется и после выхода больных из критического состояния. Обычно на фоне проводимой терапии исчезает фиксационная амнезия, уменьшается выраженность интеллектуальных расстройств, а в последующем и явления глубокой астении.

Как было указано ранее у больных острой алкогольной энцефалопатией обнаруживается острый панкреатит. В легких случаях, когда выставляется диагноз отечной формы панкреатита, специальное лечение не проводится. В более тяжелых случаях к проводимой терапии обычно присоединяют игибиторы протеаз типа контрикала.

В терапии острой алкогольной энцефалопатии одно из ведущих мест занимают ноотропы - ноотропил, энцефабол, пикамилон, аминалон, оксипин и др. Из указанных препаратов наиболее предпочтителен энцефабол (для внутривенного применения), который существенно уменьшает псевдобуль-

барные расстройства. Необходимо отметить, что энцефабол в отличие от других препаратов не усиливает психомоторного возбуждения и не затягивает делириозные эпизоды.

Таковы общие принципы терапии критических состояний при шизофрении и алкоголизме.

Гипербарическая оксигенация

Как известно, подавляющее большинство заболеваний ведет к развитию кислородной недостаточности или обусловленно ею. В первую очередь это относится к критическим состояниям, в основе которых лежат глубокие нарушения кислородного снабжения тканей. В клинических условиях (С.Н.Ефуни, 1986, 1992) гипоксия возникает вторично, что в свою усугубляет течение основного заболевания и, следовательно, ведет к увеличению имеющейся кислородной недостаточности.

В основе терапевтического воздействия ГБО лежит значительное увеличение кислородной емкости жидких сред организма (кровь, лимфа, тканевая жидкость и т.д.), которые при этом становятся достаточно мощными переносчиками кислорода к клеткам (Е.А.Демуров и соавт. 1985, 1989). Кроме того, повышение давления в митохондриях влияет на окислительные процессы. Это особенно важно по отношению к таким органам как мозг, сердце, легкие.

Как было указано ранее, при развитии критического состояния, помимо углубления метаболической гипоксии, состояние может усугубляться присоединением:

1. Гиподиффузной респираторной артериально-гипоксиемической гипоксии.

2. Гемической гипоксии.

3. Кардиогенной гемодинамической гипоксии малого сердечного выброса.

Исходя из вышеизложенного видно, что гипоксия при критических состояниях имеет смешанный характер и, следовательно, эффективность сеансов ГБО при разных критических состояниях неодинакова. Рабочее давление и длительность сеанса ГБО зависит от многих факторов. Длительность курсового лечения в среднем составляет 7-10 сеансов.

Эффективность ГБО при критических состояниях, независимо от нозологической принадлежности, в значительной степени зависит от состояния ВЭБ и белковго состава крови. В тех случаях, когда коррекция ВЭБ и белкового состава крови не проводится эффект ГБО терапии практически отсутствует. Кроме того, существенную роль в эффективности ГБО играет состояние трахеобронхиального дерева и количество накапливающегося в нем секрета. Поэтому во время подготовки к сеансу ГБО больным проводится туалет трахеобронхиального дерева.

В части случаев ГБО применяется на высоте развития критического состояния. В этих случаях наблюдается уменьшение тахикардии со 120-110 до 80-90 в минуту, происходит стабилизация АД, а при гипертермии отмечается снижение температуры на один градус. Исчезает гиперемия, уменьшается сальность лица. На эхограмме исчезают дополнительные эхокомплексы, выравниваются показатели КОС.

Однако указанные эффекты, возникающие сразу же после однократного сеанса ГБО, длятся не более 3-4 часов. И только после 6-7 сеансов улучшение начинает носить стойкий характер.

У других больных ГБО применяется на выходе из критического состояния, когда на первый план выступают расстройства астенического круга. При курсовом лечении последовательно уменьшается аффективная лабильность, слабодушие, рассеянность, . истощаемость, раздражительность. Несколько позднее улучшается память (как запоминание, так и воспроизведение) и увеличивается продуктивность мышления (Н.М.Жариков и соавт., 1985).

В заключении следует сказать, что несмотря на то, что ГБО не является нозологически специфическим средством лечения при критических состояниях, где гипоксический фактор достаточно выражен, данный метод приобретает патогенетическое значение.

Гемосорбция

Экстракорпоральная гемосорбция. Экстракорпоральная гемосорбция через колонки с активированным углем или ионнообменными смолами, с целью элиминации из крови токси-

ческих метаболитов эндогенной или экзогенной природы, в отечественной литературе носит название гемосорбции, поскольку в основе депурации крови лежат сорбционные процессы (абсорбция и адсорбция).

Согласно Ю.М.Лопухину и М.Н.Молоденкову первые сообщения о клиническом применении ЭГ принадлежат Sheehter и соавт. (1958), которые перфузировали кровь больной циррозом печени, находящейся в коматозном состоянии, через ионнообменную смолу - амберлит.

Позднее в клинической практике в качестве сорбента стали применять активированный уголь. Но на первых порах в крови, оттекающей от колонок начали выявлять частицы угля, что создавало опасность эмболии сорбентом. В последующем применяемые в качестве сорбентов угольные частицы стали капсулироввать в совместимые с кровью естественные н искусственные мембраны.

Впервые ЭГ при лечении больных с печеночной недостаточностью была применена Ю.М. Лопухиным и соавт. (1971). Прменение ЭГ при печеночной недостаточности обосновывается тем, что детоксикационная функция печени является не только витальной, но и незаменимой т.к. никакая другая система организма не в состоянии ее компенсировать. Систему для гемосорбции можно с известным допущением назвать искусственной печенью, или вернее искусственной системой поддерживающей функции печени (Ю.М.Лопухин и М.Н.Молоденков,1985).

В психиатрической практике ЭГ была впервые применена у больных с алкогольным делирием, при котором имело место поражение антитоксической функции печени.

В последующем ЭГ начала применяться и при других психических заболеваниях. В частности, при фебрильной шизофрении, тяжелых осложнениях проводимой психофармакотерапии, острой алкогольной энцефалопатии и сосудистых психозах.

При критических состояниях ЭГ назначается после тщательного соматоневрологического обследования, включающего в себя рентгеноскопию грудной клетки и желудочно-кишечного тракта (если позволяет состояние), биохимический анализ крови, ревматические пробы, определение показателей свертывающей системы крови и т.д.

При проведении ЭГ, как правило катетеризируются крупные вены, так как забор крови у данного контингента больных обычно затруднен из-за сниженного кровотока. Перед катетеризацией возбужденным больным, а также при выраженной реакции на болевое раздражение проводится необходимая премедикация (фентанилом, дроперидолом, седуксеном).

Для предотвращения тромбообразования на колонкх и в экстракорпоральиой системе в целом, сорбенты тщательно промываются подогретым физиологическим раствором, а внтуривенно вводится гепарин (из расчета 3-5мг на кг веса). ЭГ обычно проводится с использованием вено-венозно контура. Скорость перфузии зависит от состояния больного и в среднем составляет 40-60 мл в минуту. Сеанс гемосорбции длится 60-90 минут, объем перфузии составляет 3500-5000мл.

В данной главе мы не останавливаемся на оценке эффективности ЭГ при критических состояниях т.к. роль и место данного метода терапии указанных состояний приводится в соответствующих разделах.

Осложнения гемосорбции. При ЭГ у больных с критическими состояними наблюдаются те же осложнения, которые описаны Ю.М.Лопухиным и Н.М.Молоденковым (1985) при использовании данного метода при различных соматических заболеваниях:

1. Коллаптоидные состояния; 2. Озноб; 3. Нарушения свертывающей системы крови; 4. Рекоматозные состояния.

Очевидно эти осложнения в значительной степени обусловлены самой методикой проведения операции и качеством используемых сорбентов. Следовательно, при совершенствовании техники операции и самих сорбентов указанные осложнения принципиально преодолимы. Вместе с тем следует указать, что при ЭГ у больных с критическими состояниями осложнения в виде рекомы встречается крайне редко.

Энтеросорбция. Наряду с экстракорпоральной гемосорбцией предпринимались попытки введения сорбентов перорально. С этой целью использовались главным образом угольные сорбенты. Однако угольные энтеросорбенты приводят к атонии кишечника, в связи с чем их применение в настоящее время ограничено. Вместе с тем в течение последних лет предпринимаются попытки использовать в качестве энте-

росорбентов полиорганосилоксановые адсорбенты, в частности, полиметилсилоксан (ПМС). ПМС обладает высоким сродством с органическими веществами, а именно, с токсическими метаболитами различной природы. На основе ПМС разработан энтеросорбент детоксицирующего действия энтеросгель. Согласно данным литературы энтеросгель обладает общем детоксицирующим действим - адсорбирует из кишечного содержимого и крови (чрезмембранно из капилляров ворсин слизистой оболочки кишечника) токсические вещества и продукты незавершенного метаболизма. Вместе с тем сорбционная активность энтеросгеля по отношению к полисахаридам, слизи, минеральным солям, пепсину и трипсину незначительна. Следует также отметить, что энтеросгель не вызывает атонию кишечника.

Плазмаферез

В течение последнего времени накапливается все больше данных о том, что при критических состояниях, возникающих прн психических заболеваниях, существенную роль играют эндотоксические аутоиммунные процессы. В связи с этим используются различные методы коррекции иммунологического статуса. Одним из таких методов является плазмаферез.

Суть метода заключается в следующем: после предварительной процедуры подготовки с помощью фракционатора экстракорпорально происходит отделение форменных элементов крови от плазмы. Отсепарированные форменные элементы крови вновь возвращаются в кровяное русло, а плазма удаляется. Полагают, что применение плазмафереза способствует механическому удалению из кровотока антител, иммунных комплексов, а также иммуногенных плазменных белков и медиаторов воспаления.

Мы не располагаем собственным опытом пременения плазмафереза при критических состояниях. Сведения по плазмаферезу приводятся из работ И.А.Бульмана “Применение плазмафереза в комплексной терапии фебрильных приступов шизофрении” (1986) и Д.И.Малина “Нефармакогенные методы лечения и место плазмафереза в современной биологической терапии эндогенных психохзов” (1995).

Согласно указанных авторов комплексная терапия, включающая проведение плазмафереза, является эффективным методом терапии фебрильных приступов и позволяет свести к минимуму угрозу летального исхода, сократить продолжительность фебрильного периода и приступа в целом. Плазмаферез наиболее эффективен на этапе кататоно-онейроидных расстройств. Данный метод обладает иммунно-корригирующим влиянием на гуморальный иммунитет.

Количество удаляемой плазмы варьируется в широких пределах от 500 до 1700 мл и зависит от состояния больного. Возмещение удаляемой плазмы осуществляется 5-10% раствором альбумина, либо свежемороженной плазмой (средний объем 250 мл). Возмещение вышеперечисленными растворами проводится лишь в тех случаях, когда у больных извлекается свыше 800 мл плазмы. Наряду с этим восполнение ОЦК проводится кристаллоидами и кровезамещающими растворами.

Показания к применению плазмофереза у больных с фебрильными приступами являются:

1. Синдром нарушенного сознания - онейроидная кататония.

2. Гуморальная поли- и моносенсибилизация к аутоантигенам головного мозга, висцеральным органам, скелетной мускулатуре и нейролептикам.

3. Высокая активность АЛТ, АСТ, КФК, а-ГБД, ГГТФ, сопровождающаяся симптомами поражения гепатоцеллулярной, кардиоваскулярной систем, скелетной мускулатуры и почек.

4. Высокая концентрация средних молекул в плазме крови, являющаяся интегральным показателем степени выраженности токсикоза.

5. Резистентность к проводимой ранее комплексной терапии фебрильных приступов шизофрении, включая психофармокологические средства.

Противопоказаниями к проведению плазмофереза у больных с фебрильными приступами являются:

1. Аментивноподобные расстройства сознания, сопор, кома.

2. Гипертермия свыше 39.9° С.

3. Гиповолемия.

4. Гипогаммаглобулинемия (ниже 15%).

5. Гипокоагуляционные синдромы.

6. Анемический синдром.

7. Острые инфекционные заболевания бронхо-легочной, урогенитальной и других систем и органов.

По мнению И.Н.Бульмана и Д.И.Малина 3,6,7 пункты следует относить к относительным противопоказаниям, которые могут быть преодолены в процессе предоперационной подготовки с использованием инфузионно-трансфузионной терапии.

Форсированная лимфогенная детоксикация

Начиная с 60-х годов при лечении различных видов интоксикаций (в особенности печеночной патологии, сопровождающейся нарушением оттока желчи) стали применять наружный дренаж грудного лимфатического протока.

Известно, что от 50 до 80% лимфы образуется в печени. При нарушении оттока желчи через лимфатическую систему начинается сброс продуктов метаболизма печени и поступающих в нее из кишечника токсических веществ белкового н микробного происхождения.

В последующем операция дренирования грудного протока получила широкое применение прн печеночной иедостаточности, кишечной непроходимости, перитонитах, острых отравлениях. Очевидно именно поэтому была предпринята попытка использовать метод форсированной лимфогенной детоксикации при фебрильной шизофрении (И.И.Шиманко и соавт., 1985). Однако данный метод широкого распространения в терапии критических состояний не получил.

Последнее связаио с несколькими причинами:

1. Метод форсированной лимфогенной детоксикации при купировании фебрильного приступа не обеспечивает достаточного терапевтического эффекта.

2. Для получения детоксикационного эффекта необходимо удалить не менее 2-2.5 литров лимфы в сутки, что сопровождается удалением из организма значительного количества белка, электролитов, лимфоцитов и других физиологически важных составных частей лимфы.

Следует иметь в виду и то, что при длительном дренировании грудного лимфатического протока может возникнуть

труднорazрешимая проблема компенсации иммуногенной реактивности, ВЭБ, КОС, обменных процессов и белкового дефицита. Кроме того, сложность хирургического вмешательства и длительность самой процедуры форсированной лимфогенной детоксикации (1 - 3 суток) создают большую вероятность присоединения вторичных и послеоперационных осложнений.

ГЛИОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИГЕНЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К числу актуальных задач современной биологии и медицины относится поиск и изучение специфических белков нервной ткани, исследование их прорыва через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также их роли в механизмах аутосенсибилизации организма (В.А. Березин, 1985; Tanaka J., 1988; R. Pandey et al., 1981; Lynn De Lisi et al., 1985; A.J. Steak 1990; Karkella I. et al., 1993). В связи с этим самостоятельный теоретический и практический интерес представляют исследования аутоиммунных процессов в патогенезе целого ряда нервных и психических заболеваний (Lang B., 1981; Prackman D.B., Г.В. Морозов и соавт., 1986; А.Б. Полетаев, 1987; Steak A. J., 1990; Prange H., 1994). Сегодня нет сомнения в том, что аутоиммунные поражения мозга сопровождают наиболее распространенные нервно-психические заболевания и, возможно, имеют превалирующее значение в их патогенезе. Наличие высоких концентраций антител к антигенам мозга обнаружено при эпилепсии, хорее Гентингтона, болезни Альцгеймера, некоторых демиелинизирующих заболеваниях и других видах патологии нервной системы (S. Rastorgi et al., 1983; Karcher P., 1986; Gaskin F., 1987; B.S. Soler et al., 1987; Fraga M. et al., 1993; Sing V.K., 1994). Полагают, что антигенами, вызывающими продукцию антител к ткани мозга, в первую очередь, являются уникальные для нервной ткани белки, органная специфичность которых детерминируется генетически (E. Bock et al., 1978; B. Moore, 1982; S.W. Weiss et al., 1983; B. Albers et al., 1983; М.Б. Штарк, 1985; Tanaka J., 1988; Murray G.I., 1993; Rosengreen L., 1994). Последние 10-15 лет интерес исследователей к этой группе белков постоянно растет. Иммунохимическими, биохимическими и иммуногистохимическими методами удалось идентифицировать и в различной степени охарактеризовать свыше 20 нейроспецифических белков (НСБ) мозга. Как правило, все они синтези-

руются в клетках мозга, а количественное содержание их в нервной ткани на несколько порядков превышает уровень в других тканях.

Согласно современным представлениям, контакт специфических веществ мозга с иммунной системой организма предотвращается за счет функционирования ГЭБ. Нарушение проницаемости такого барьера, имеющее место при целом ряде заболеваний, нередко ведет к прорыву НСБ в кровь и их контакту с иммунокомпетентными клетками. Нередко следствием этого контакта является образование аутоантител к НСБ, которые в свою очередь способны проникать через поврежденный ГЭБ в мозг, вызывая его аутоиммунное поражение (Tanaka J., 1988; Steak A.J.,1990; Чехонин В.П., 1990; Г.Ф. Бурбаева и соавт., 1992).

Сама концепция ГЭБ имеет как морфологический, так и, в большей степени, динамический функциональный компонент (М. Бредбери, 1983; Adinolfi M., 1985). Проницаемость барьера может колебаться в известных пределах при целом ряде патологических состояний организма (Tanaka J., 1988; Prange H., 1994; Rosengreen L., 1994; Queizan A. et al., 1995; Niebroj-Dobosz I. et al., 1995), а также экстремальных воздействиях (F. Rosenblatt, R.Miller, 1987). При этом она может изменяться в направлении мозг-кровь, так и обратно. В первом случае динамические изменения проницаемости ГЭБ сопровождается элиминацией в кровь мозгоспецифических веществ, в том числе и НСБ. С другой стороны, компоненты сыворотки крови могут проникать собственно в мозговую ткань, вызывая в ней патологические изменения различного характера (Adinolfi M., 1985; А.Б. Полетаев и соавт., 1987; Чехонин В.П., 1990).

Использование высокоселективного анализа НСБ для контроля за проницаемостью ГЭБ в направлении мозг-кровь открыло широкие перспективы их использования в целях диагностики при заболеваниях, в патогенезе которых имеет значение нарушение функции ГЭБ. Учитывая тот факт, что НСБ обладают сильным иммуногенным свойством, имеются все основания их определения для оценки возможного гуморального иммунного ответа и анализа альтерирующего воздействия аутоантител на ткань мозга. Нет сомнений в том, что детальное исследование процессов прорыва

НСБ в кровь, а также патологической роли аутоантител к ним открывает определенные перспективы в разработке новых методов лечения подобных заболеваний путем экстракорпорального высокоселективного извлечения антител из кровотока.

Исходя из целей настоящей монографии ниже мы приводим анализ литературы, касающейся исследования возможного клинического применения НСБ и аутоантител к ним в диагностических целях. Учитывая тот факт, что в литературе превалируют сведения о клиническом применении в диагностических целях, в основном глиофибриллярного кислого протеина (GFAP), S-100, специфического α_2-гликопротеида мозга и других, перед нами встала задача систематизации данных сведений по критерию клеточной морфологии.

Антигены группы S-100.

S-100 был идентифицирован и очищен в 1965 году в лаборатории B. Moore. Способ его очистки из свежемороженого мозга быка включал гомогенизацию мозга в фосфатном буфере, содержащем ЭДТА, солевое фракционирование сульфатом аммония, изоэлектрическое осаждение, ионообменную хроматографию, гель-фильтрацию на сефадексе G-150 и хроматографию на DEAE-52. Полученный препарат давал один бенд в ПААГ с ЭДТА и SDS и в последующем при иммунизации позволил получить моноспецифические антисыворотки к S-100.

Исследование физико-химических свойств этого препарата позволило идентифицировать его как белок, в составе которого отсутствовали углеводы, липиды и нуклеиновые кислоты. В аминокислотном составе отмечалось высокое содержание глютаминовой, аспарагиновой аминокислот и фенилаланина, а также низкий уровень триптофана и тирозина (B. Moore, V. Perez, 1967; B. Moore, 1973, 1976, 1982). Изоэлектрическая точка нативного S-100 4,5 вполне соответствовала данному аминокислотному анализу (B. Moore, 1982), а молекулярная масса варьировала в зависимости от способа измерения от 30 до 80 kD. Такой разброс в результатах исследования молекулярной массы объясняется

гетерогенностью препарата S-100, с которым работали исследователи в каждом конкретном случае.

Первое сообщение о гетерогенности S-100 было сделано в 1966 году B. McEwen и H. Hypen, которые обнаружили при электрофорезе в ПААГ несколько бендов, реагирующих с антисывороткой к S-100. Явления гетерогенности были отмечены в работах М.В. Старостиной и С.М. Свиридова, 1981; I. Abe et al., 1974; S. Machapik et al., 1977, 1978. Химической основой гетерогенности принято считать субъединичное строение антигена. Несмотря на большое количество сообщений по исследованию гетерогенности S-100 (E. Eng, P. Perelman, 1971; P. Delmotte, K. Warecka, 1973) публикуемые данные весьма разнородны и в настоящее время нет единого взгляда на количество и размеры субъединиц.

B. McEwen, H. Hyden при иммунофлюоресцентном исследовании распределения S-100 на срезах ткани мозга обнаружили специфическую метку преимущественно в глиальных клетках, а также небольшое его количество в ядрах нейронов. Изучая синтез S-100 в культуре клеток крысиной глиомы P. Benda et al. (1968) обнаружили продукцию S-100 астроцитомами.

Позднее был показан синтез S-100 глиальными клетками опухолей, а также другими клонами глиальных клеток.

Специфичность S-100 для нервной ткани продемонстрирована как для человека, так и для животных. Концентрация этого антигена варьировала от региона к региону в пределах от 208 мкг/г в белом веществе затылочной доли до 45 мкг/г в сером веществе лобной доли, причем для всех участков содержание в белом веществе примерно в 3 раза превышает уровень в сером (B. Moore, 1972; 1976; H. Haimeoto, 1987). S-100 обнаружен в периферических нервах, таких как седалищный, большеберцовый, локтевой нервы (B. Moore, 1978). Вышеназванные эксперименты проведены с использованием иммунодиффузионных и комплементсвязывающих методов, предел чувствительности которых находился на уровне 1 мкг/мл. Увеличение чувствительности методов идентификации S-100 до 0,1 нг/мл привело к обнаружению этого антигена и в других органах и тканях. Так F. Suzuki et al. (1982) сообщили о выявлении S-100 в хрящевой и жировой тканях. Примерно в это же время H. Hyden et

al. (1982) идентифицировали S-100 в клетках Лангенгарса кожи, Y. Nakazato et al. (1982) в клетках слюнной железы, M. Kanamori et al. (1982) в Т-лимфоцитах (M. Takayasy et al.,1985; K. Tanaka, G. Tohoku, 1987), R. Gaynor et al. (1980) в меланобластомах меланом, M. Takayasy et al. (1985) в клетках почечных канальцев (K. Tanaka, G. Tohoku, 1987).

Учитывая глиальную дислокацию антигенов этой группы, основная масса исследований в этом направлении была посвящена изучению их распределения в ткани опухолей головного мозга (K Haglip et al., 1973; L. Dittman et al., 1977; R. Maunoury, 1977; F. Dohan et al., 1977; В.А. Березин, 1985; T. Kimuka, 1986; E. Kawanaka et al., 1988; Radhakrischnan V.V. et al., 1993; Zorludemir S. et al., 1995; Kleinschmidt DeMasters B.K. et al., 1995). Несмотря на некоторые различия в концентрации, характерной для той или иной группы опухолей, практически все авторы отмечают тенденцию к антигенному упрощению S-100. Так, например, D.E. Slagel et al. (1969) используя метод микроиммунодиффузии в геле, показали, что концентрация S-100 в глиобластомах не превышала концентрации характерной для коры головного мозга, а в 25 % образцов на уровне чувствительности метода - не выявлялась вообще. L. Dittman et al. (1977) методом иммунодиффузии нашли, что концентрация S-100 в глиобластомах находится на уровне нормальной ткани мозга, а в менингиомах данный антиген не определяется.

S. Rfeiffer et al. (1972) выявили четырехкратное снижение S-100 в экстрактах из опухолевой ткани слухового нерва при помощи реакции связывания комплемента. C.J. Warkstrand, P.P. Biener (1980) сопоставляя собственные результаты с ранними сообщениями, также отмечают тенденцию к антигенному упрощению. В.А. Березин (1985) обнаружил значительное уменьшение концентрации S-100 с увеличением степени злокачественности опухоли. Автор указывает на невозможность иммунохимической диагностики опухоли только на основании определения S-100, хотя им приводятся достоверные отличия концентрации S-100 в злокачественных опухолях нейроэктодермального и мезодермального происхождения. Позднее S.W. Weiss et al. (1983) иммуногистохимически (PAP-

метод) не обнаружили S-100 в чисто нейробластных опухолях, подтвердив характерный для них феномен антигенного упрощения, но в то же время выявили его практически во всех доброкачественных опухолях из периферических первов, имеющих швановскую оболочку (нейрофиброме, нейроглиоме, гранулярно-клеточных опухолях), а также спорадически в некоторых опухолях мезенхимального происхождения. Авторы предложили использовать иммунохимическое определение S-100 для дифференциальной диагностики доброкачественных опухолей и первов, имеющих швановскую оболочку, и доброкачественных мезенхимальных опухолей, таких как фиброзная гистиоцитома, злокачественная шваннома и фибросаркома (H. Shimapa et al., 1985; A. Herrera, A. Tukbet, 1988; Galatioto S. et al., 1993; Katsetos C.D. et al., 1994; Morimura T. et al., 1994; Kleinschmidt DeMasters B.K. et al., 1995; Zorludemir S. et al., 1995).

Безусловио, определение тех или иных антигенов в опухолевых и других группах тканей имеет определенный клинический и диагностический интерес и может применяться для вспомогательной диагностики тех или иных опухолей, но стремлением всех исследователей является выявление возможности использования иммунохимических тестов для ранней диагностики патологических процессов, исследуя биологические жидкости организма. Так как концентрации нейроспецифических антигенов низки, разработка перспектив поиска S-100 в биологических жидкостях стала возможной с созданием радиоиммунного и иммуноферментного методов его детекции (K.Kato et al., 1982; A. Herreba et al., 1988; D.B. Miller et al., 1987), обладающих высокой чувствительиостью и специфичностью. Хотя первая работа в этом аспекте была сделана F. Michetti и соавторами (1980), которые использовали реакцию связывания комплемента для поиска S-100 в спинномозговой жидкости больных с различными первно-психическими заболеваниями. Эта работа и послужила началом нового направления, которое базировалось на применении нейроспецифических антигенов для оценки проницаемости ГЭБ в направлении мозг-кровь. Данное направлении позволило исследовать функцию ГЭБ при целом ряде первно-психических заболеваний, а в последующем сформулировать концепцию об

аутоагрессивной роли аутоантител в их патогенезе. F. Michetti et al. (1982), Ronnett G.V. et al. (1994) показали возможность элиминации в спинномозговую жидкость S-100 при периферических нейропатиях, в 60 % при боковом амиотрофическом склерозе, в 70 % при рассеянном склерозе в фазе обострения, в 100 % при остром энцефаломиелите, а также при травматическом опухолевом поражении нервной ткани. В последующем этот же тип работ был выполнен

C.G. Sindic et al. (1982), которые осуществили поиск S-100 в спинномозговой жидкости больных нервно-психическими заболеваниями, используя иммуноферментный способ детекции S-100. Авторами проанализированы образцы спинномозговой жидкости 397 больных. S-100 был выявлен в спинномозговой жидкости пациентов с опухолевой компрессией спинного мозга (75 %), ишемическими заболеваниями ЦНС (52 %), субарахноидальными кровотечениями и гематомами (47 %) , деменциями (27 %), рассеянным склерозом (6 %) воспалительными заболеваниями периферических и центральных нервов (30 %), а также вирусной (36 %) и бактериальной (15 %) инфекциях ЦНС (Aurell A. et al., 1991; Oliveira A.S. et al., 1994; Aberg T., 1995). В этом исследовании впервые на основании исходных концентраций S-100 было проведено прогнозирование выхода больных из тех или иных критических состояний, обусловленных инфекцией ЦНС. По сравнению с данными F. Michetti минимальным было проникновение S-100 через ГЭБ при рассеянном склерозе, хотя C. Sinpic и соавторы изучили образцы спинномозговой жидкости этих больных, не выделяя стадии течения заболевания.

На высоком техническом уровне проведено исследование K. Mokuno et al. (1983), которые иммуноферментным методом провели определение S-100 в спинномозговой жидкости доноров (0.33 нг/мл). Достоверное увеличение концентрации S-100 было отмечено при энцефалитах (более чем в 6 раз по сравнению с нормой), церебральных инфарктах (в 4 раза), рассеянном склерозе (в 3 раза), хроническом полирадикулоневрите (в 5 раз), а также при опухолях ЦНС (в общей сложности в 80 раз). Отмечая высокое техническое качество этой работы, нельзя не обратить внимание на недостаточное количество больных в исследуемых группах,

так, например, в группе больных с менингитами, болезнью Паркинсона было рассмотрено 18-24 образцов спинномозговой жидкости, а в группе больных с рассеянным склерозом и опухолями всего лишь по 2 образца. Среди последних исследований необходимо выделить сообщение M. Takayasy и соавторов (1985), которые иммуноферментным способом выявили резкое увеличение концентрации S-100 в течение острой фазы после субарахноидального кровоизлияния (до стократного увеличения). Прогнозирование исхода подобного кровоизлияния на основе анализа уровня элиминирующегося в спинномозговую жидкость S-100 соответствовало действительному течению заболевания. Авторы предлагают использовать определение уровня S-100 в спинномозговой жидкости во всех случаях, когда необходимо иметь представление о степени поражения клеток ЦНС. Эта работа, выполненная на большом фактическом материале, имеет особую ценность в плане непосредственного внедрения иммунохимического анализа S-100 в диагностике степени повреждения клеток ЦНС при том или ином патологическом процессе. Очевидно, что определение S-100 в спинномозговой жидкости обладает особой диагностической ценностью, особенно при анализе некоторых неврологических заболеваний, однако, возможные осложнения при спинномозговой пункции побуждают исследователей к поиску S-100 в сыворотке крови. Такие работы ироводились (B.D. Jankovic, 1982; B.D. Jankovic et al. 1982, 1985; А.Б. Полетаев 1985, 1987), однако, чрезвычайно большие интервалы в сывороточных уровнях S-100 доноров и больных приводили к серьезным неточностям в работе соответствующих иммуноферментных систем из-за многократного разведения перед исследованием.

Другим клиническим направлением, которое позволяет не только косвенно оценивать проницаемость ГЭБ для S-100, но и определять непосредственно степень возможной аутоагрессии, является иммунохимическое определение аутоантител к S-100 в сыворотке крови (B.D. Jankovic et al., 1982; B.D. Jankovic, 1985; А.Б. Полетаев и соавт., 1985; А.Б. Полетаев, 1985, 1987). B.D. Jankovic сообщил об обнаружении в сыворотке крови больных различными психическими заболеваниями аутоантител к S-100 в

реакции кожной гиперчувствительности (B.D. Jankovic et al., 1982; B.D. Jankovic, 1982, 1985). Им с помощью вышеназванной реакции было исследовано 1010 больных психическими заболеваниями и 81 контрольный субъект. Позитивная кожная проба (интрадермально вводилось 25 мкг S-100) наблюдалась у 96.8 % больных алкоголизмом, 94.8 % больных депрессиями, 92.6 % больных шизофренией. Безусловно, эти результаты заслуживают самого пристального внимания, однако, учитывая сравнительно невысокую специфичность метода, наличие возможных примесей в препаратах вводимого антигена, с одной стороны, и слабую количественную оценку, с другой, необходимо, на наш взгляд, провести их подтверждение более совершенными методами. Иммуноферментный метод количественной оценки аутоантител к S-100 в сыворотке крови был разработан и апробирован А.Б. Полетаевым (1985, 1987). Используя стандартные тест-системы для определения аутоантител к S-100, повышение соответствующих титров было выявлено у 70-80 % больных нервными и психическими заболеваниями, такими как эпилепсия, шизофрения и рассеянный склероз. Очевидно, что такие диагностические системы при некотором усовершенствовании и отработке их количественной стороны могут быть с успехом апробированы в широких клинических исследованиях.

Завершая обзор публикаций по белкам S-100, следует отметить, что основной пик этих исследований пришелся на 70-е начало 80-х годов. Более поздние работы касаются главным образом прикладной тематики, в основе которых лежит всестороннее изучение перспектив использования S-100 в диагностических целях. Одной из причин снижения интенсивности исследования S-100 является отсутствие стандартизации детектирующих S-100 иммунохимических систем, которая возникла после установления фактов его высокой гетерогенности. Несомненно, это свойство S-100 ставит вопрос, какому именно его компоненту принадлежит та или иная информация в каждом конкретном случае. И практически все проведенные исследования не могут дать ответа на этот вопрос, хотя совершенно ясно, что этот этап временный. Вся накопленная информация по S-100 подготовила качественно

новый скачек, заключающийся в переходе от способа детекции белков этой группы поликлональными антителами на моноклональные. Сейчас представляется актуальной работа по получению моноклональных антител ко всем эпитопам S-100, детальный анализ которых откроет возможность создания стандартных систем, которые помогут привести в соответствие имеющуюся информацию, разобраться в физико-химической сущности феномена гетерогенности. Что касается клинического применения S-100 в диагностических целях, контроля за эффективностью лечения и прогнозирования исхода некоторых психических и нервных заболеваний, то на наш взгляд, применение моноклональных антител может открыть такие перспективы, которые невозможно добиться, работая с поликлональными антителами.

Специфический α_2-гликопротеид ткани мозга.

При иммунизации кроликов водно-солевым экстрактом мозга человека K. Warecka et al. (1966, 1967) получили антисыворотки, выявляющие при иммунохимическом анализе антиген в α_2-глобулиновой зоне. Из белого вещества мозга человека путем очистки на DEAE-целлюлозе и хроматографии на Con-A сефарозе был получен препарат, иммунизация которым позволяла получить моноспецифические антисыворотки (B. McEwen, H. Hyden, 1966; K. Warecka et al., 1972; E. Brunngraber et al., 1974, 1975). При изучении физико-химических свойств, очистке препарата специфического α_2-гликопротеида мозга (α_2-GP) была выявлена его гликопротеидная структура. В его состав входят галактоза, манноза, глюкоза, фруктоза, глюкозамин, галактозамин, нейраминовая кислота (K. Warecka et al., 1972; H.J. Hof et al., 1973; E. Brunngraber et al., 1975; K. Warecka, 1983), причем на 1 г белкового компонента приходится до 0.4 мг гексоз (K. Warecka, 1983). Молекулярная масса α_2-GP равна 62±10 kD (K. Warecka, 1983), при этом выявляются две субъединицы с молекулярными массами 50 и 12 kD. Иммунодиффузионный

анализ цитоплазматических фракций глиальных клеток показал, что практически весь α_2-GP содержится исключительно в глиальных клетках (K. Warecka, 1982). При электронно-микроскопическом исследовании α_2-GP был обнаружен только в астроцитах, преимущественно в их периваскулярных и субпиальных отростках (K. Warecka et al., 1972; M.S. Chandour et al., 1982; K.Warecka, 1982). Эти результаты позволяют считать α_2-GP белком глиальных клеток, причем цитоплазматическим компонентом. Позднее эти данные были подтверждены K.Warecka и соавторами (1982), которые при изучении субклеточной локализации α_2-GP показали присутствие этого антигена исключительно во фракции микросом.

Внедрение в практику стандартных тест-систем, позволяющих определять α_2-GP в биологических жидкостях и экстрактах их тканей привело к появлению ряда работ, касающихся исследования его при патологии человека (P. Delmoptte, K. Warecka, 1973; K. Warecka, 1975, 1979, 1982). Основная серия работ посвящена поиску α_2-GP в экстрактах из различных опухолей человека (K. Warecka, 1975, 1978, 1982). Установлен факт присутствия этого антигена в некоторых опухолях глиального происхождения. В работе K. Warecka, например, приводятся результаты иммунодиффузного поиска α_2-GP в 46 опухолях головного мозга человека самого различного гистологического профиля. α_2-GP присутствовал в 100 % астроцитом (9 из 9), в 2 из 2 тестируемых смешанных опухолей мозга (гистологически в них обнаруживались астроциты, олигодендроглиоциты и глиобласты) и в то же время отсутствовали в 100 % (2 из 2 тестируемых) мультиформных глиобластом, во всех экстрактах из медулобластом, эпендимом, спонгиобластом, олигодендроглиом, менином, а также метастазах аденокарцином. По-видимому, присутствие в опухолях α_2-GP это всегда результат метаболической активности природной астроглии и астроцитомных клеток и, следовательно, отсутствие этого антигена должно быть характерно для опухолей, не содержащих медленно иролифприрующих астроцитов. Оценивая практическую ценность α_2-GP для диагностики опухолей, следует согласиться с K. Warecka (1985) в том, что этот антиген может быть

использован для диагностики астроцитом, выделения смешанных глиом из мультиформных глиобластом и, что самое главное, для специфического иммунохимического маркирования трансформации астроцитом в мультиформные глиобластомы. Перспективными представляются эксперименты K. Warecka (1982), в которых установлено, что α_2-GP из нормального мозга несколько отличается при оценке картин иммуноэлектрофореза от α_2-GP из астроцитом. Показано, что данное различие кроется в том, что α_2-GP из астроцитом по сравнению с нативным антигеном лишен нейраминовой кислоты. Вместе с тем удаление нейраминовой кислоты из молекулы нативного α_2-GP позволило сделать картины иммуноэлектрофореза сопоставимыми. Эти результаты навели авторов на мысль, что опухолевая клетка тратит всю нейраминовую кислоту на формирование плотной клеточной оболочки, которая, по их мнению, защищает ее от контроля иммунной системы. На сегодняшний момент, по-видимому, нельзя считать эту гипотезу доказанной, но экспериментальные факты по исчезновению метилхолантреновых фибросарком у сингенных мышей после многократной инокуляции препаратов из этой опухоли, обработанной нейраминидазой указывают на перспективность развития данного направления.

Из других работ следует отметить сообщение P. Delmotte и K. Warecka (1973), в котором показано, что α_2-GP стимулирует в культуре деление лимфоцитов больных рассеянным склерозом, не действуя при этом на лимфоциты здоровых людей. К сожалению продолжения этой работы мы не нашли, и остается лишь гипотетически предполагать, что сенсебилизированные в процессе развития рассеянного склероза лимфоциты обладают уникальным свойством ускоренного деления при новой антигенной стимуляции in vitro. Из наиболее поздних сообщений следует отметить исследование А.В. Морковкина и соавторов (1985), показавших, что иммуноферментный анализ α_2-GP может быть применен для диагностики и контроля за эффективностью лечения болезни Туретта. Концентрация этого антигена повышалась в сыворотке крови этой группы больных, причем степень выраженности симптомов заболевания отчетливо коррелировала с концентрацией

специфического антигена мозга. Причины появления α_2-GP в биологических жидкостях больных синдромом Туретта пока неизвестны, хотя метод, по-видимому, может быть предложен для широкой клинической апробации.

К сожалению, работы по α_2-GP, начатые в 1965 году, практически прекращены в 1982 году. Вероятно, значительная часть научной информации, касающейся этого антигена, или еще не получена, или по каким-то причинам не приводится в широкой научной печати. Хотя работа, связанная с изучением этого антигена нервной ткани, очевидно, имеет большие перспективы как для фундаментальных, так и для прикладных изысканий.

Глиофибриллярный кислый протеин.

Глиофибриллярный кислый протеин (GFAP) был идентифицирован L. Eng и соавторами при исследовании белкового состава бляшек в мозге больных рассеянным склерозом. Первые полиспецифические антисыворотки к GFAP L. Eng получил, применяя для иммунизации кроликов водные экстракты из ткани головного мозга людей с большим количеством бляшек рассеянного склероза.

В настоящее время известно несколько способов очистки GFAP. Один из них включает осаждение сульфатом аммония, изоэлектрическую преципитацию и электрофорез в ПААГ (L. Eng, 1973; L. Eng et al.. 1979). С другой стороны разработан способ получения GFAP на основе ионообменной хроматографии на целлюлозе, сефадексе и гидроксилапатите (P.H. Chan et al.,1975; D. Dhal, 1976; D. Dhal, A. Bignami, 1975, 1977; S.H. Yen et al., 1978). Недостатком этих работ был факт присутствия во всех очищенных данным способом препаратах различных количеств тубулина в виде примесей (R.K. Leim, M. Schelanski, 1978; A. Bignami, D. Dahl, 1979; F. Eng, 1979), хотя выделение на этапах грубой очистки экстракции щелочным фосфатным буфером, изоэлектрического осаждения позволило В.А. Березину получить препарат, свободный от тубулина. Из последних работ следует отметить способ очистки GFAP методом ионообменной

хроматографии на колонках с иммобилизированными антителами к GFAP (R. Rueger et al., 1978).

Иммунизация кроликов высокоочищенными препаратами GFAP позволила получить моноспецифические антисыворотки к ним. Получение очищенного препарата позволило изучить физико-химические свойства GFAP. Водорастворимый GFAP экстрагируется из ткани натрий-фосфатным буфером в количестве 15-20 % от его общего количества (L.F. Eng, 1982). GFAP стабилен в экстракте при многократном размораживании и замораживании и даже при минутном кипячении. Из растворов его хорошо удается преципитировать сульфатом аммония 25 % насыщения, трихлоруксусной кислотой (L.F. Eng et al., 1971). Он активно связывается с ионообменниками, элюируясь с них в диапазоне концентрации от 250 до 400 mM хлорида натрия (L.F. Eng, 1982). Учитывая выраженную гетерогенность препарата GFAP, его молекулярный вес приводится в довольно широких пределах от 40 до 60 kD, а интервал изоэлектрической точки от 5,48 до 6,28 (A. Bignami, D. Dahl, 1979; L.F. Eng et al., 1979; L.F. Eng. 1982).

При химическом анализе структуры GFAP было выявлено отсутствие в нем углеводного компонента (D. Dahl, A. Bignami, 1973) и локализация иммунохимических детерминант в белковой части препарата. Иммунохимический анализ выявил в белковой структуре кислые аминокислоты, такие как аспарагиновая, глютаминовая, а также лейцин, глицин и аланин. Здесь важно отметить, что исследование химической характеристики проводилось для GFAP с молекулярным весом 54 kD, так как химическая характеристика препарата GFAP с другими физико-химическими параметрами может значительно отличаться.

Из наиболее поздних работ по GFAP нельзя не отметить цикл исследований по клонированию копий ДНК и расшифровке по ней первичной последовательности GFAP (N. Gowan et al., 1985). Эти работы открывают широкие возможности по синтезу эпитопов и последующему получению как поли-, так и моноклональных антител.

При иммуногистохимическом изучении локализации GFAP методом непрямой иммунофлюоресценции (E. Braak et al., 1978;

W.H. Choi, L.M. Lapham, 1978), а также пероксидазным методом (L.F. Eng, 1978; J.H. Deck et al., 1978; P. Duff et al., 1979) показано, что GFAP локализуется в астроцитах. Из астроцитов наибольшая концентрация GFAP наблюдается в клетках, расположенных под мягкой мозговой оболочкой, в молекулярном слое коры, а также в глиозных и необластических астроцитах.

Высокая интенсивность изучения GFAP связано прежде всего с определенной возможностью использования этого естественного маркера астроцитов при заболеваниях ЦНС, которые характеризуются прямым или косвенным вовлечением их в патологический процесс (L.F. Eng, 1979; 1982; Warich M. et al., 1995; Hirose T. et al., 1995). Несомненно, начиная с первой публикации (J.H. Deck et al., 1978), интерес к исследованиям GFAP как фундаментального, так и прикладного характера резко возрос. Основная масса исследований касалась изучения диагностических возможностей GFAP как маркера опухолей ЦНС. Методические подходы к этим исследованиям включали иммунопреципитационные методы, такие как иммунодиффузия, различные разновидности иммуноэлектрофореза, всевозможные модификации иммуногистохимических методов и самые современные радиоиммунологические и иммуноферментные методы (В.А. Березин, 1985; В.А. Березин и соавторы, 1983; M. Albrechtson et al.,1985; Shirakawa N. et al., 1994; Rosengreen L. et al., 1994).

При исследовании 12 опухолей человека из различных гистологических источников методами иммуногистохимии на уровне световой микроскопии на срезах и в культуре тканей GFAP был выявлен в 5 (из 5 тестируемых) астроцитомах, 1 эпендимоме и в 1 (из 1 тестируемой) медуллобластоме, напротив, в олигодендроглиоме, папилломе, опухоли хориоидального сплетения, менингиоме и в метастазах,сарком GFAP обнаружен не был (R. Manndoury et al., 1977; Hirose T. et al., 1995). Сравнивая интенсивность свечения в различных клетках, авторы выделяют высокую ее степень в фибриллах астроцитов астроцитом, в то же время указывают на значительно более низкий уровень в тонких фибриллах медулобластом. Этими же методами (L.F. Eng., L.J. Rubinstein, 1978; Hamberger A. et al., 1993; Higami Y. et al., 1995)

при исследовании парафиновых срезов более 100 опухолей мозга человека GFAP обнаружен в астроцитомах, астробластомах, глиобластомах, эпендимомах, субэпендимомах и астроцитических клетках смешанных глиом. Отсутствие специфического антигена было характерно для примитивных нейроэпителиальных клеток, ганглионарных клеток олигодендроглии, эпителия хориоидального сплетения, сосудистого эндотелия и менингиальных клеток. Методом ракетного иммуноэлектрофореза (С.М. Jague et al., 1978) одними из первых количественно оценили присутствие GFAP в клетках ряда опухолей. Они выявили этот антиген в 2 (из 8 тестируемых) менингиомах в концентрации от 0,2 до 1,0 мкг на 1 мг опухолевой ткани, краниофарингоме (66,5 мкг/мл), 2 гемангиобластомах (19 мкг/мл) в 90 % глиальных опухолей (от 0,4 до 47,5 мкг/мл), а также в нескольких метастазах из опухолей в мозг (от 1,0 до 3,5 мкг/мл). GFAP-негативными оказались все опухоли не нервной ткани, а также 2 невриномы и 1 медуллобластома мозжечка. Исследуя зависимость количества GFAP от клеточного состава GFAP позитивных опухолей авторы склоняются к мнению о наличии прямо пропорциональной зависимости между концентрацией этого антигена и количеством фиброзных астроцитов в исследуемых опухолях. К такому же выводу приходят В. Delpech et al. (1978), которые иммунодиффузионным и иммунофлюоресцентным методами исследовали 38 опухолей человека интра- и экстракраниального происхождения. GFAP был выявлен ими в 100 % исследованиях астроцитом,причем не обнаружено значительной количественной разницы между астроцитомами 3 и 4 степени. Наиболее высокие концентрации GFAP определяли в опухоли, содержащей значительное количество астроцитов и мало некротического материала. Среди других интракраниальных опухолей позитивными были 1 (из 2 тестируемых) медуллобластом, 1 (из 3 тестируемых) олигодендроглиом, однако, в этих случаях специфическая метка локализовалась только в нормальных клетках, подобно таким же как в ретикулосаркоме. Ни одна из экстракраниальных опухолей не содержала регистрируемого количества GFAP.

Иммуногистологическими методами L. Eng (1982) проанализировал свыше 500 опухолей мозга. Он показал, что GFAP позитивными являются: астроцитомы, астробластомы, эпендимомы, субэпендимомы, а также астроцитарное представительство в целом ряде смешанных глиом, ганглиоглиом, пинеоцитом и медуллобластом. GFAP-негативными являются - примитивные нейроэпителиальные клетки, ганглионарные клетки, нормальная эпендима, олигодендроглиоциты, сосудистый эндотелий, фибробласты, олигодендроглиомы, менгиомы, саркомы, метастазы опухолей экстракраниального происхождения. Примерно к таким же результатам пришли J. Palfreyman et al. (1979), G. Ruutianen et al. (1981), Hirose T. et al. (1995), Higami Y. et al. (1995) использовавшие радиоиммунный анализ для дифференциальной диагностики опухолей мозга, а также Т. Mori и соавторы (1973), который один из первых выявил в сыворотке крови больных с опухолями мозга радиоиммунным методом GFAP.

Среди последних работ в этом направлении следует назвать работу В.А. Березина (1985), который методом ракетного иммуноэлектрофореза провел исследование свыше 20 экстрактов из опухолей мозга, причем определяя как растворимую, так и нерастворимую формы GFAP. По содержанию растворимого деривата В.А. Березин отмечает характерный для внутримозговых нейроэпителиальных опухолей феномен дивергентной анаплазии, который максимально выражен в случае атипических астроцитом. Глиобластомы, согласно этим исследованиям, имеют пик в области низких концентраций GFAP. Косвенно предполагая, что в глиобластомы могут эволюционировать только атипичные астроцитомы с низкой концентрацией GFAP, В.А. Березин считает, что концентрация растворимой формы GFAP может давать некоторую информацию о возможности малигнизации опухоли при рецидивах после первого оперативного вмешательства. Интересным нововведением В.А. Березина является исследование в экстрактах из опухолей количественного отношения филаментной фракции GFAP к концентрации ее водорастворимой формы. Это соотношения в экстрактах нормального мозга значительно отличается от экстрактов

опухолей. В.А. Березин отмечает, что для многих глиобластом характерно практически полное отсутствие на уровне чувствительности метода филаментного GFAP. Этот факт можно использовать не только для оценки развития этого вида опухолей, но и дает основания для исследования роли GFAP в формировании глиальных филаментов в малигнизированных клетках.

Подводя итог анализу исследований, касающихся качественного и количественного изучения GFAP в опухолевой ткани, следует сказать, что этот антиген, являясь компонентом астроцитов, чрезвычайно неравномерно распределен в опухолях даже глиального происхождения. Концентрация GFAP в опухоли мозга может зависеть не менее чем от 3 компонентов:

1. количества злокачественных астроцитов;
2. степени некроза опухоли;
3. количества нормальных клеток нервной ткани.

В отношении первого компонента в настоящий момент у исследователей, применявших иммуногистохимические методы и использовавших различные модификации иммуноэлектрофоретического метода, наблюдается двойственная позиция. Одни из них отмечают прямо пропорциональную зависимость между концентрацией GFAP и количеством злокачественных астроцитов (B. Delpech et al., 1978; L.F. Eng, L.J., Rubinstein , 1978; C.M. Jacque et al., 1978; L.F. Eng, 1982; Morimura T. et al., 1994; Kleinschmidt DeMasters B.K. et al., 1995; Zorludemir S. et al., 1995), другие этой зависимости не находят (В.А. Березин, 1985). Хотя иммунодиффузные методы обладают некоторым преимуществом перед иммуногистохимическими в плане специфичности, по-видимому, нельзя объяснить результаты (B. Delpech et al., 1978; L.F. Eng, L.J. Rubinstein, 1978; L.F. Eng, 1982; C.M. Jacque et al., 1978, 1982) некачественностью выбранного авторами методического подхода, как это следует из работ E. Bock et al. (1977) и D. Dahl et al. (1980). Мы считаем, что противоречивость имеющихся точек зрения основывается прежде всего на отсутствии необходимого сравнительного контроля, применяемых авторами препаратов специфических антител к GFAP, а также ограниченностью выборки опухолей, взятых для

исследования в каждом конкретном случае. Обобщая материал по иммунохимическому исследованию GFAP в опухолях человека, необходимо сказать, что несмотря на двойственную позицию исследователей по вопросу о корреляционной связи между концентрацией GFAP и степенью злокачественности опухоли, есть все основания для исследования этого антигена в дифференциально-диагностических целях, в частности при:

1. демонстрации астроцитарной клеточной дифференциации в некоторых примитивных или высокоанаплазированных опухолях ЦНС;
2. изучении смешанных опухолей ЦНС, таких как смешанные глиомы, саркомы и ганглиомы;
3. демонстрации глиальной природы астробластом, в которых фибрильные структуры либо скудны, либо отсутствуют;
4. диагностике глиом, простирающих, прорастающих или метастазирующих в мозговые оболочки или экстракраниальные участки;
5. дифференциальной диагностике глиальных опухолей, имеющих только поверхностное сходство с астроцитомами.

Несмотря на усиленное использование поликлональных антител к GFAP в диагностике некоторых опухолей глиального ироисхождения, уже сейчас ясна неизбежность перехода ранее применяющихся методологий на базу использования моноклональных антител к GFAP. Как известно моноклональное антитело обладает специфичностью к одному эпитопу молекулы антигена, поэтому только такой подход может определенным образом более или менее точно стандартизировать имеющиеся диагностические тест-системы на GFAP. На основе моноклональных антител можно отобрать такие эпитопы глиальных клеток, которые имеют минимальное сходство с антигенными детерминантами других клеток, сто позволит значительно повысить ценность GFAP диагностики тех или иных групп опухолей. В этом направлении сделано уже не мало. Так Р. Прусс и соавторы (1984) сообщил о получении моноклональных антител специфически распознающих иромежуточные филаменты всех 5 классов. Иммуноэлектрофоретически и иммунорадиографически было показано, что все белки

промежуточных филаментов несут общие хорошо сохранившийся в процессе эволюции домен, и что в состав всех филаментов входит общая субъединица. Эти исследования были проведены с помощью моноклональных антител, полученных при гибридизации спленоцитов мышей, иммунизированных GFAP человека, с клетками № 1. Упомянутые результаты подтвердили точку зрения некоторых исследователей (L.F. Eng, 1982), предсказывающих ранее такой факт. Позднее J. Gheuehs et al. (1982, 1984) описали получение моноклональных антител к GFAP типа C1. Они показали, что этот тип антител относится к группе C1 и позволяет идентифицировать C1 эпитоп GFAP. Данный эпитоп обладает высоким сродством к ЦНС и локализуется в цитоплазме астроцитов, волокнах Бергмана, в мозжечке и субпиальной глие и является составной частью 10 пептидов водного экстракта мозга человека с молекулярными массами от 39 до 50 kD. Усилиями M. Alberchtson et al. (1985) были описаны 3 типа моноклональных антител к GFAP, полученные от гибридом, сконцентрпрованных слиянием спленоцитов мыши, иммунизпрованной препаратом GFAP быка, с клетками мышиной миеломы Sp 2/0-Ag 14. Моноклональные антитела к GFAP 1 типа узнавали эпитопы к GFAP человека, крысы, быка, но гистохимически локализовались в низкой концентрации на астроцитах и в значительно большей степени на нейронах. Моноклональные антитела к GFAP 2 типа связывались с эпитопамн GFAP человека и быка, но не узнавали GFAP крысы, в то же время их клеточная специфичность была низкой, они окрашивали не только астроциты, но и нейроны, мышечные клетки, гепатоциты, причем с различной интенсивностью. Моноклональные антитела 3 типа на основании аналитического сочетания иммунопреципитации, иммуноблотинга и иммунопероксидазного методов обладали высокой специфичностью для GFAP человека, быка и крысы и локализовались иммуногистохимически только в астроцитах. В последующем, используя антитела именно 3 типа, этиже авторы создали диагностическую стандартную тест-систему для поиска GFAP в биологических жидкостях человека и животных, тем самым продолжая на новом уровне ранее выполненные

исследования. Авторы разработали 2 иммуноферментные системы для определния GFAP, одна из них работала на уровне 0.5-60.0 нг/мл по принципу Воллера, другая - на основании авидин-биотиновой реакции с пределом чувствительности 5 пг/мл. Оба варианта были использованы для определния нормальных уровней GFAP в биологических жидкостях здоровых людей, а также для поиска соответствующего эпитопа в биологических жидкостях и экстрактах из мозга больных. В процессе экспериментов была установлена средняя концентрация GFAP, в спинномозговой жидкости нормальных людей она равнялась 4.1 нг/мл, средний уровень в амниотической жидкости плода был несколько выше и равнялся 12.4 нг/мл. При экзацербациях и ремиссиях рассеянного склероза не обнаружено повышение уровня антигена в спинномозговой жидкости. Лишь в 1 из 32 образцов ими отмечено повышение концентрации GFAP до 21.0 нг/мл. Не выявлено также повышения GFAP при злокачественных глиомах, что отмечали ранее другие исследователи (T. Mori et all., 1978). Авторы обсуждаемой публикации указывают на возможность значительного увеличения определяемой концентрации GFAP (особенно на очень низких уровнях, менее 1 нг/мл) за счет неспецифического влияния высоких концентраций соли в сыворотке, вследствие чего необходимо обязательное дублирование экспериментов с разведениями соответствующих образцов. Не выявлено также повышения GFAP при злокачественных глиомах, что отмечали ранее другие исследователи (T. Mori, 1978). Авторы обсуждаемой публикации на возможность значительного увеличения определяемой концентрации GFAP (особенно на очень низких уровнях, менее 1 нг/мл) за счет неспецифического влияния высоких концентраций соли в сыворотке, вследствие чего необходимо обязательное дублирование экспериментов с разведениями соответствующих образцов. Безусловно, использование моноклональных антител значительно упорядочит исследования специфических антигенов тех или иных тканей, так как появится возможность иммунохимического сопоставления имеющихся препаратов антител, что внесет определнную ясность в существующую неоднородность получаемых результатов. Не исключено, что

применение поликлональных антител может значительно искажать качество получаемых результатов, во-первых, за счет перекрестных реакций между GFAP и эпитопами промежуточных филаментов, а во-вторых, за счет локализации на одной молекуле антитела двух различных центров антигенного связывания.

Мы согласны с мнением M. Albrechtson et al. (1984) о том, что разработка ELISA на основании моноклональных антител может значительно снизить диссипацию в получаемых результатах. Анализируя исследования других авторов по применению различных методов поиска GFAP при неопухолевых заболеваниях ЦНС, следует сказать, что они не носили системного характера. Среди них можно выделить работу A. Lowenthol et al. (1978), обнаруживших GFAP в спинномозговой жидкости больных в стадии обострения рассеянного склероза, к сожалению, как уже говорилось выше, в работе F. Albrechtson иммуноферментным методом не удалось получить подобные результаты.

Иммунопероксидазным методом было проведено исследование GFAP в патологических формах астроцитов, появляющихся в ЦНС при болезни Вильсона M.J. Mossakowski, N. Weinrauber (1986). Показано, что как гипертрофические формы астроцитов, так и клетки с признаками дегенерации содержат GFAP, хотя и в различной концентрации. Наибольшее содержание антигена было выявлено в гемистоцитах, окружающих очаги тканевого распада, в клетках Опальского, Альцгеймера I типа и гипертрофированных астроцитах молекулярного слоя коры мозга. Напротив, клетки Альцгеймера II типа GFAP практически не содержали. Наряду с другими НСБ, GFAP как компонент клеток мозга может служить универсальным маркером некоторых патологических состояний организма в целом и ЦНС в частности.

Известно, что патологические процессы в организме, в том числе и в ЦНС, могут приводить к нарушению проницаемости ГЭБ, с определенной долей вероятности, нередко сопровождающиеся прорывом НСБ в кровь или спинномозговую жидкость. В последнее время появились работы, в которых НСБ, в частности GFAP, рассматривается как маркер проницаемости ГЭБ в направлении мозг-кровь при некоторых экспериментальных

воздействиях на организм. При чем в них прослеживается тенденция, с одной стороны, маркировать резистентность ГЭБ для белковых молекул массой 50 kD, а с другой - реакцию астроцитов на то или иное воздействие. Одним из первых в этом направлении было сообщение M. Smilt et al. (1984), которые иммуногистохимически показали повышение количества GFAP в астроцитах при остром эксперментальной энцефаломиелите. Используя меченные тритием аминокислоты, как предшественники клеточного обмена белка, автор обнаружил значительное усиление биосинтеза GFAP в астроцитах. Им высказано предположение о том, что среди антигенов, стимулирующих биосинтез GFAP, могут быть продукты распада миелина, которые из крови могут повторно захватываться астроцитами, проникая через нарушения ГЭБ. К подобным же результатам пришли L. Eng et al. (1985), исследуя изменение скорости биосинтеза GFAP при хроническом экспериментальном энцефалите мышей. Эти работы, безусловно, открывают новые перспективы в исследовании патогенетических механизмов рассеянного склероза и ставят задачу о необходимости выяснения в них роли и причины усиленного биосинтеза GFAP.

Большая и интересная информация приведена В.А. Березиным (1985) по исследованию с помощью иммуноферментного метода, с чувствительностью 1 нг/мл, уровня в сыворотке крови крыс после экспериментальной черепно-мозговой травмы. Автором выявлена связь нарушений проницаемости ГЭБ с концентрацией элиминирующегося в кровь GFAP. Кроме того, как при легкой, так и при тяжелой черепно-мозговой травме количественный выход GFAP в кровь имеет двухфазный характер. Первый максимум наблюдается спустя 4 часа после нанесения травмы, второй - через 24-28 часов, причем наблюдающиеся изменения концентраций более ярко выражены, естественно, в случае тяжелой травмы, хотя автор обращает внимание на значительные индивидуальные колебания концентрации GFAP в сыворотке практически на всех сроках после травмы. Несомненно данная работа не только имеет выраженое прикладное значение для исследования возможности диагностики степени травматизации головного мозга и контроля

за эффективностью проводимой терапии, но по сути дела открывает широкие перспективы сывороточной оценки астроцитарной реакции в ответ на травматическое поражение ЦНС.

Очень важной работой в исследовании ненонизирующих воздействий на мозг, в частности на астроциты,является исслдоевание D.B. Miller et al. (1987), в котором проведено определние концентрации GFAP в различных отделах головного мозга крыс после воздействия неионизирующей радиации (2.45 Гц, в интервалах от 258 до 811 В/см^2). При этом воздействни в его фокусе создается очаг физического инсульта, на который и реагируют астроциты повышенным синтезом GFAP. При достаточно обширном фокусе и длительной экспозиции следует значительная гипертермия головного мозга. Наиболее активными в этом плане оказались область коры и обонятельные луковицы. Данная работа яволяется продолжением серни исследований, выясняющих реакции астроцитов на химический инсульт (J.P. O'Callaghan et al., 1983; Schroeter M et al., 1995), которая схожа с реакцией на физический инсульт. Исследование в области направленного воздействия химических, физических и биологических факторов на определнные структуры клеток может открыть не только широкие перспективы в изучении специфического ответа определенных типов клеток на тот или иной фактор воздействия. Указанные работы могут открыть определенные возможности в плане защиты этих клеток от подобных воздействий, а также наметить иовые направления в разработке проблемы управления реактивностью клеточных систем в лечебных целях.

Подводя итог обзориому исслдоеванию клинического применения НСБ в диагностических целях, следует разграничить два подхода. С одной стороны, их анализ в ткани мозга для диагностики опухолей, с другой - изучение механизмов их элиминации в биологические жидкости с целью исследования возможностей маркирования нарушения функций ГЭБ при целом ряде нервных и психических заболеваний. Нет сомнений в том, что комплексный иммунохимический подход к диагностике опухолей дает возможность ие только разработать пути

высокоспецифической диагностики глиальных опухолей и дифференциальиой диагностики их от других опухолей нервиой ткани. Использование высокочувствительных иммуноферментных и радиоиммунных методов определения НСБ в биологических жидкостях открывает широкие перспективы использования их для специфического маркирования прорыва ГЭБ в направлении мозг-кровь. Это позволит получить не только дополнительные диагностические тесты, способные значительно улучшить качество диагностики, но и дает возможность проводить объективный контроль за течением заболевания и эффективностью проводимой терапии.

Учитывая тот факт, что антигены мозга защищены в эмбриогеиезе от созреваемой иммунной системы и ие имеют толерантности, их элиминация в кровь приводит в целом ряде случаев иервио-психических заболеваний к выраженной антителопродукции. До сих пор нет объективных критериев для оценки степени подобиой антителопродукции при иервных и психических заболеваниях с выраженными аутоиммунными компоиентами, поэтому определние НСБ и антител к ним открывает большие перспективы для оценки возможной аутоагрессии в ткань мозга.

ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА НСБ И АНТИТЕЛ К НИМ

Получение антисывороток и их анализ.

Большинство иммунологических и серологических методов исследования предполагает наличие соответствующих антисывороток. Основными требованиями к ним являются специфичность и достаточная концентрация антител. Антитела, содержащиеся в каждой серии антисывороток, даже от одного и того же животного, отличаются по аффинности и авидности, поэтому каждая антисыворотка, используемая для детекции того или иного антигена, должна быть тщательио проанализирована на предмет ее специфичности и отстандартизована в тест-системе относительно изучаемого антигена. Для получения антисывороток с высоким титром антител необходимо учитывать механизмы регуляции гуморального ответа. Так, например, введеиие чрезвычайно высоких доз антигена может индуцировать образование супрессорных клеток, подавляющих выработку антител и наоборот, достаточно низкие концентрации антигена, введеииого в организм иммунизируемого животного в период присутствия "клеток памяти", могут вызвать мощный антительный ответ.

В своих исследованиях для иммунизации мы использовали кроликов породы шиншилла и овец, массой соответственно 3-4 и 14-18 кг. При этом применялись:

1. Нативный материал - сыворотка крови и тканевые экстракты.

2. Полуочищенные препараты - это фракция белков со сходными физико-химическими свойствами, выделяющиеся из нативного материала при использовании методов препаративной белковой химии.

3. Высокоочищенные белковые препараты - это препараты того или иного белка, очищенного до высокой степени гомогенности.

Иммунизация ими, как правило, дает возможность получить моиоспецифические антисыворотки. Эти антисыворотки применялись нами в процессе очистки и получения препаратов НСБ для контроля выхода их на этапах выделения.

При иммунизации животных нами были использованы схемы, детально апробированные В.В. Калашниковым (1986), в незначительной нашей модификации.

Схема 1 (при иммунизации нативным материалом).

5-8 мг белка, в расчете на 1 кг веса животного, в смеси с равным объемом полного адъюванта Фрейнда (ПАФ) вводили в 5-10 точек подкожно. Через 9 дией: 5-8 мг белка на 1 кг веса в смеси с ПАФ вводили в 4-6 точек внутримышечно. Через 9 дней: 5-8 мг белка, на 1 кг веса, в смеси с ПАФ вводили подкожно. Через 9 дней: 5-8 мг белка, на 1 кг веса, в смеси с ПАФ вводили подкожно и внутримышечно. Через 7 дней проводили пробный забор крови. Спустя 90 дней повторио иммунизировали животных, вводя 8-10 мг белка, на 1 кг веса, подкожно.

Схема 2 (применялась при иммунизации кроликов полуочищенным препаратом антигена).

2 мг белка вводили под конъюнктиву в оба глаза, 2 мг белка в смеси с равным объемом ПАФ вводили в подушечки задних лап. Через 9 дней: 2 мг белка - под конъюнктиву в оба глаза, 2 мг белка в смеси с ПАФ вводили подкожно в область лимфатических узлов лопаток. Через 9 дней: 2 мг белка вводили под конъюнктиву в оба глаза, 2 мг белка в смеси с ПАФ вводили в область подколенных лимфоузлов задних лап. Через 7 дней проводили пробный забор крови. Повторную иммунизацию осуществляли через 90 дней, при этом однократно вводили 4-6 мг белка внутривенно.

Схема 3 (применялась при иммунизации животных высокоочищенными препаратами НСБ).

Из расчета 0,3 мг препарата того или иного НСБ на 1 кг веса животного в смеси с равным объемом ПАФ вводили под конъюнктиву в оба глаза, в подушечки задних лап, в область лимфатических узлов лопаток, подколенной зоны, а также брюшной цепочки. Через 30 дней: 0,5 мг препарата НСБ на 1 кг веса вводили внутривенно. Пробный забор крови проводили через 7-10 дней.

В случае высокого качества антисыворотки забор ее в каждом случае проводили через 7 дней после последней инъекции из краевой вены уха у кролика или из вены подкрыльцевой впадины у овцы. При этом однократно забирали у кролика 50-100 мл крови, у овцы - 300-400 мл крови. Забор крови повторяли через 2-3 дня и продолжали его в течение 15-20 дней. Полученную антисыворотку консервировали 0,02 % азидом натрия и хранили в холодильнике или лиофилизовали.

Анализ и стандартизация полученных антисывороток.

Все серии получаемых антисывороток предварительно исследовались на присутствие в них антител к нейроспецифическим антигенам. Для подобного исследования они адсорбировались антигенами плазмы крови и экстрактов различных органов и тканей, после чего изучалась их преципитирующая способность в реакции с антигеном с помощью иммунодиффузионного анализа, иммуноэлектрофореза по Грабарю (1957) и перекрестного иммуноэлектрофореза по C.B. Lourell (1965). Если антисыворотки преципитировали антиген в препарате, используемом для иммунизации, и при этом не реагировала с сывороткой крови доноров и экстрактами из органов и тканей не нейроэктодермального происхождения, то они отбирались для следующего этапа. На втором этапе анализа проводилось конструирование стандартных тест-систем к изучаемым белкам по методу Н.И. Храмковой и Г.И. Абелева (1961). Стандартные тест-системы на тот или иной препарат НСБ после тщательной проверки методами иммунодиффузии в агаре и перекрестного

иммуноэлектрофореза по С.В. Lourell проходили этап стандартизации с ранее известными НСБ и антисыворотками к ним. Выявив неидентичность обнаруженного антигена идентифицированным ранее, мы приступали к его дальнейшему изучению.

Методы количественного определения белков.

Для определения общего белка в исследуемых образцах экстрактов, биологических жидкостей, а также в препаратах НСБ на стадиях их получения использовали хорошо зарекомендовавший себя метод O.H. Lowry et al. (1951). Количественный анализ индивидуальных НСБ осуществляли при помощи высокоспецифичных иммунохимических методов:

1. Для определения НСБ в интервале концентраций выше 1 мкг/мл применяли иммунодиффузионный анализ по O. Ouchterlony (1958), позволяющий определять концентрацию того или иного белка выше 5 мкг/мл, или его модификацию, предложенную Н.И. Храмковой и Г.И. Абелевым (1961), дающую возможность выявлять белок в концентрации 1-5 мкг/мл.
2. Для определения НСБ и антител к ним в концентрациях от 50 пг/мл до 1 мкг/мл нами использовались некоторые модификации иммуноферментного анализа A. Voller (1976), R. Yamamoto (1981), а также радиоиммунный метод.

Иммуноферментный метод определения НСБ.

Методы иммуноферментного анализа основаны на использовании двух важнейших функций биологических макромолекул: специфичности взаимодействия антител с определенным антигеном и высокой каталитической активностью ферментов, которая позволяет использовать их в качестве чувствительных маркеров для детекции образовавшегося комплекса антиген-антитело. При этом антитело используется как специфический

детектор вещества, а ферменту отводится роль маркера этой детекции.

За период более чем 15 лет иммуноферментный анализ показал неограниченные возможности для определения самых разнообразных веществ и, благодаря стабильности используемых в нем реагентов, достаточно недорогой аппаратурной оснащенности, широко применяется как в научно-исследовательских, так и в диагностических лабораториях. С развитием методов иммуноферментного анализа появилась реальная возможность проведения высокочувствительных анализов в условиях максимально приближенных к пациенту, что позволяет обеспечить не только необходимую скорость получения результатов анализа, но и высокую эффективность их использования. Это привело к тому, что наряду с организацией централизованной диагностической службы, которая развивалась под влиянием методов радиоиммунного анализа стала возможной децентрализованная диагностика.

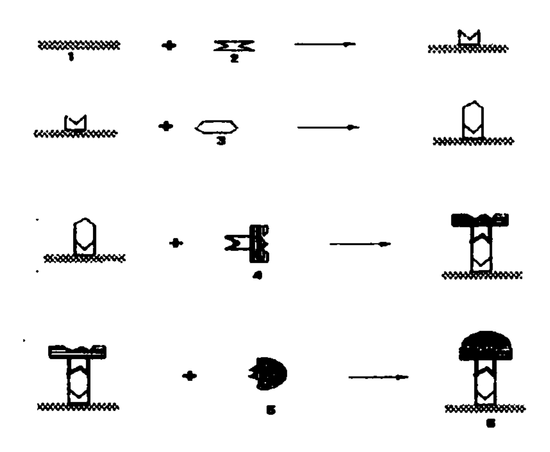


Рис. 1. Схематическое изображение "сендвич"-варианта иммуноферментного анализа антигенов.

1 - твердая фаза	2 - антитело
3 - антиген	4 - коньюгат антитела с ферментом
5 - субстрат	6 - регистрируемый комплекс

В целях количественного определения НСБ, концентрация которых в изучаемых образцах была чрезвычайно низкой, мы разработали 2 варианта иммуноферментного анализа:

1. Твердофазный иммуноферментный анализ, принцип которого изложен A. Voller и соавторами (1976) (с пределом чувствительности 800 пг/мл) (рис. 1).

2. Двухцентровый иммуноферментный анализ на основе колоночной иммуноадсорбционной хроматографии, принцип которого описан R. Yamamoto и соавторами (1981) (предел чувствительности 50 пг/мл) (рис. 2).

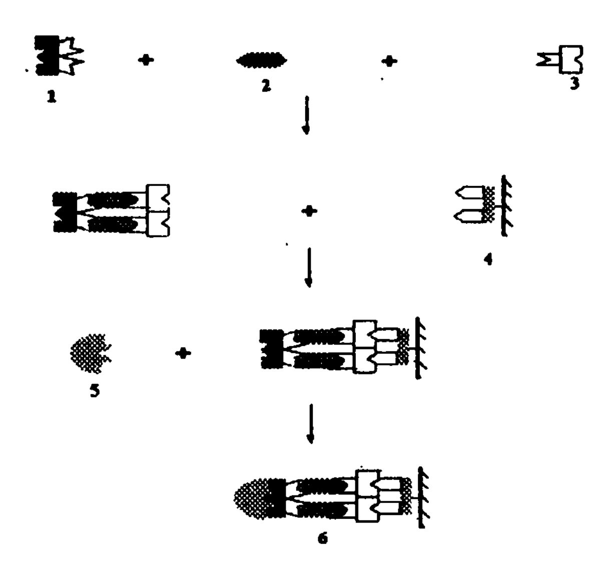


Рис. 2. Схематическое изображение двухцентрового варианта иммуноферментного анализа антигенов на основе колоночной иммуноадсорбционной хроматографии.

1 - коньюгат $F(ab)_2$ - фрагментов антител с ферментом
2 - антиген
3 - коньюгат $F(ab)_2$ - фрагментов антител с Ig G кролика
4 - антитела к Ig G кролика, иммобилизованные на твердофазной матрице
5 - субстрат
6 - регистрируемый комплекс

Твердофазный иммуноферментный анализ α_2-GP и GFAP.

Получение антител и их анализ.

Антитела выделяли из моноспецифических антисывороток к GFAP и α_2-GP с помощью иммуноадсорбентов, приготовленных на основе очищенных препаратов антигенов и CNBr-сефарозы 4B.

Препараты антител к НСБ характеризовали по следующим параметрам:

1) как антиген, с помощью IgG кролика.
2) как антитела, с помощью стандартной тест-системы к изучаемому белку.

Такой подход позволяет, с одной стороны, определить концентрацию иммуноглобулинов, а с другой - долю в них специфических преципитирующих антител. При этом расчеты производили на основании следующих констант:

1) минимальное количество иммуноглобулинов, выявляемое с помощью антисыворотки к иммуноглобулинам кролика (антитела как антиген) методом двойной иммунодиффузии по O. Ouchterloni, составляет 10 мкг/мл.
2) минимальное количество антител, выявляемое с помощью стандартной тест-системы к изучаемому антигену (антитела как антитела), соответствует 80 мкг/мл.

Таким образом, умножив максимальное разведение антител, которое дает преципитацию с антисывороткой к иммуноглобулинам кролика, на 10, мы получали общую концентрацию иммуноглобулинов в 1 мл раствора.Полученную величину сравнивали с концентрацией преципитирующих специфических антител, которые получали, умножив максимальное разведение антител, реагирующих как антитела, против стандартной тест-системы к изучаемому антигену на 80. Близкие значения этих величин характеризуют их высокое качество и активность.

Приготовление коньюгатов фермента с антителами.

Для приготовления коньюгатов использовали пероксидазу из хрена VI типа ("Sigma", США) и антитела к НСБ. Коньюгацию проводили периодатным методом, описанным R. Nakane et al. (1974) по следующей прописи: 4 мг пероксидазы растворяли в 0.1 мл дистиллированной воды и прибавляли 0.2 мл свежеприготовленного 0.1 M $NaIO_4$. Смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре и диализовали против 0.001 M ацетатного буфера pH 4.4 в течение 12 ч при 4° С. К смеси прибавляли 8 мг соответствующих антител, предварительно отдиализованных против 0.05 M карбонатного буфера pH 9.6 в течение 12 часов при 4° С. Для доведения pH реакционной смеси до 9.6 к ней прибавляли 20 мкл 0.2 M карбонатного буфера pH 9.6. Полученную смесь перемешивали на шуттеле в течение 2 часов при комнатной температуре, после чего к ней добавляли 0.1 мл свежеприготовленного 0.4 % раствора боргидрата натрия и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. К коньюгату добавляли 40 % глицерина и 1 % бычьего сывороточного альбумина (BSA) для стандартизации и хранили до 18 месяцев при -20° С практически без потери активности.

Процедура постановки твердофазного иммуноферментного определения.

В ячейки специальных планшетов для иммуноферментного анализа фирм "Dynateck" (Швейцария) и "Flow Laboratories" (Англия) виосили по 200 мкл раствора специфических антител к НСБ, концентрацию которых подбирали в каждом случае экспериментально, и инкубировали в течение 12 часов при 4° С. Эту активацию твердой фазы проводили в карбонатном буфере pH 9.6 (покрывающий буфер), приготовленном следующим образом: карбонат натрия - 1.59 г; гидрокарбонат натрия - 2.93 г; вода до 1000 мл. Отмывку несвязавшихся с твердой фазой антител осуществляли отмывающим буфером, pH 7.4, приготовленном по

прописи: хлорид натрия - 8 г; калий фосфорнокислый однозамещенный - 0.2 г; натрий фосфорнокислый двузамещенный - 2.9 г; хлорид калия - 0.2 г; Твин-20 - 0.5 мл; вода до 1000 мл. Разведения всех реагентов делали на забуференном физиологическом растворе, pH 7.4. В ячейки, отмытые от несвязавшихся с твердой фазой антител вносили 0.2 мл исследуемого образца или раствора стандарта НСБ с известной концентрацией и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре, после чего повторяли отмывку, как описано выше. На следующем этапе ячейки заполняли разведенным конъюгатом соответствующих антител с ферментом и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего ячейки планшета тщательно отмывали от несвязавшегося конъюгата. Проявление ферментативной активности проводили 0.08 % раствором 5-аминосалициловой кислоты, содержащем 0.01 % перекиси водорода pH 6 (pH при необходимости доводили до 6 при помощи 0.1 Н раствора NaOH). После 1 часовой инкубации субстратной смеси для проявления активности пероксидазы определяли оптическую плотность раствора в ячейках планшета с помощью многоканального фотометра "Titertck Multiskan" фирмы "Flow Laboratories" (Англия).

Двухцентровый иммуноферментный анализ α_1- и α_2-специфических глобулинов мозга (α_1-BG и α_2-BG) на основе колоночной иммуноадсорбционной хроматографии (ДИФАИХ).

Апробация твердофазного иммуноферментного анализа α_1-BG и α_2-BG показала недостаточную чувствительность этого метода для целей поиска их в биологических жидкостях доноров и больных. Поэтому с целью повышения чувствительности нами был разработан относительно новый вариант иммуноферментного анализа - ДИФАИХ, принцип которого приведен ранее R. Yamamoto et al. (1986). Схема постановки данного иммуноферментного анализа приведена на рис. 2.

Антитела к α_1-BG и α_2-BG получили из моноспецифических овечьих антисывороток. Для увеличения количества молекул, которые имеют возможность связаться со специфическим иммуноадсорбентом на этапах ДИФАИХ нами использовались не нативные молекулы антител, а их $F(ab)_2$- и F(ab)-фрагменты, которые получали по методу A.G. Far, P.K. Nakane (1981).

Получение $F(ab)_2$-фрагментов антител.

10 мг специфических антител к НСБ растворяли в 1 мл 0.025 М ацетатного буфера pH 4.1. К раствору прибавляли пепсин ("Sigma", США) в таком количестве, чтобы весовое соотношение энзим-субстрат равнялось 1:50, и инкубировали в течение 20 часов при 37° С. Реакцию останавливали изменением pH раствора до 7.2 при помощи ТРИС-буфера, pH 8.0. $F(ab)_2$-фрагменты антител выделяли гель-фильтрацией на сефадексе G-150 ("Pharmacia Fine Chemicals", Швеция), отбирая белковые фракции с молекулярной массой 90±10 kD.

Получение F(ab)-фрагментов антител.

Полученную фракцию $F(ab)_2$-фрагментов антител диализовали 6 часов против 0.55 М ТРИС-HCl буфера pH 8.0. К отдиализованному раствору добавляли β-меркаптоэтанол ("Sigma", США) до конечной концентрации 0.2 М, инкубировали 10 минут при комнатной температуре, охлаждали до 0° С и прибавляли перикристаллизованный из дистиллированной воды йодацетамид ("Sigma", США) до конечной концентрации 0.3 М. Смесь инкубировали в течение часа и диализовали против физиологического раствора. F(ab)-фрагменты выделяли из реакционной смеси гель-фильтрацией на сефадексе G-100, отбирая белковые фракции с молекулярной массой 50±5 kD. Полученные $F(ab)_2$- и F(ab)-фрагменты антител к НСБ использовали для приготовления соответствующих конъюгатов. $F(ab)_2$-фрагменты

овечьих антител к α_1-BG и α_2-BG конъюгировали с пероксидазой периодатным способом по схеме описанной выше.

Приготовление конъюгатов овечьих F(ab)-фрагментов антител α_1-BG и α_2-BG с IgG кролика.

К 30 мг F(ab)-фрагментов антител к α_1-BG и α_2-BG добавляли 10 мг препарата IgG кролика, выделенного высаливанием сульфата аммония (к 100 мл антисыворотки прибавляли 50 мл насыщенного раствора сульфата аммония, осадок отделяли центрифугированием, растворяли в 25 мл дистиллированной воды), диализом и ионообменной хроматографией на DEAE-52 целлюлозе (в 0.01 М фосфатном буфере pH 8.0 IgG не связывается с ионообменником). К смеси прибавляли 15 мг 1-цикло-гексил-три-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-мета-4-толуол-сульфоната ("Serva", ФРГ) и встряхивали в течение 12 часов. Полученный препарат подвергали гель-фильтрации в колонке с сефадексом G-200 ("Pharmacia Fine Chemicals", Швеция), уравновешенной натрий-фосфатным буфером pH 7.4. При гель-фильтрации отбирали белковую фракцию с молекулярной массой 210±12 kD, которые, согласно данным иммунохимической верификации, содержали конъюгат F(ab)-IgG кролика.

Иммобилизация $F(ab)_2$-фрагмента антител к IgG кролика на CNBr-сефарозе 4B.

Антисыворотки против IgG кролика получали иммунизацией лошадей очищенным препаратом IgG (J.H. Deck et al., 1976). Антитела и $F(ab)_2$-фрагменты этих антител получали вышеописанным способом. Для иммобилизации смешивали 50 мг $F(ab)_2$-фрагментов лошадиных антител, растворенных в 10 мл 0.1 М карбонатного буфера pH 9.6, с 10 мл CNBr-сефарозы 4B ("Sigma", США) и инкубировали на ротационной мешалке в течение 12 часов при 4° С. Свободные группы CNBr-сефарозы 4B

блокировали путем 2 часовой инкубации геля в 1 М растворе глицина. Иммуноадсорбент с иммобилизованными $F(ab)_2$-фрагментами антител уравновешивали 0.01 М ТРИС-HCl буфером pH 8.0.

Процедура ДИФАИХ.

- 50 мкл стандартной сыворотки, содержащей α_1-BG и α_2-BG различной концентрации (для их приготовления высокоочищенные препараты разводили в сыворотке крови человека) или 50 мкл исследуемого образца биологической жидкости смешивали с 500 мкл разведенного конъюгата $F(ab)_2$-фрагментов овечьих антител к α_1-BG и α_2-BG (в зависимости от того какой антиген изучается) с пероксидазой в буфере (0.1 М фосфат натрия, 0.3 М хлорид натрия, 1mM хлорид марганца, 1 г/л BSA, 1 г/л азида натрия) pH 7.4.

- Смесь инкубировали в течение 10 минут при 30° С, после чего к ней добавляли 100 мкл конъюгата овечьих F(ab)-фрагментов антител к α_1-BG и α_2-BG с кроличьим IgG (10 мкг/мл в вышеназванном буфере) и инкубировали 30 минут при 30° С.

- 500 мкл полученной смеси наслаивали на колонку (4 х 8 мм с воронкообразным резервуаром наверху) при скорости протока 1 мл/ч, наполненную 0.1 мл CNBr-сефарозы 4В с иммобилизованными на ней F(ab)-фрагментами лошадиных антител к IgG кролика и уравиовешенную буфером.

- Колонку дважды промывали буфером и наносили на иее 0.125 мл 0.8 % раствора 5-аминосалициловой кислоты ("Serva", ФРГ), содержащего 0.02 % перекиси водорода (pH 6.0), при этом проток задерживали на 60 минут для осуществления ферментативной реакции (небольшой избыток субстратного реагента применяли для предупреждения подсыхания иммуноадсорбента). Останавливали реакцию промыванием колонки 1 мл 80 mM раствора карбоната натрия.

- Оптическую плотность элюата (1.125 мл) измеряли на спектрофотометре "Hitachi" (Япония) при 450 нм.

Иммуноферментный метод определения антител к НСБ.

В своих исследованиях в целях количественного анализа аутоантител к антигенам мозга в сыворотке крови и ликворе доноров и больных нами разрабатывалось их иммуноферментное определение как твердофазным, так и двухцентровым иммуноферментным анализом на основе колоночной иммуно-адсорбционной хроматографии.

Твердофазный вариант иммуноферментного анализа антител к GFAP и α_2-GP.

Схема постановки этой разновидности иммуноопределения антител приведена на рис. 3.

Иммуноферментный анализ антител к GFAP и α_2-GP проводили согласно следующему протоколу:

- Полистироловые платы ("Dinateck", Швейцария и "Flow Laboratories", Англия) активировали соответственно 0.0015 и 0.004 % растворами антител к GFAP и α_2-GP в 0.05 М карбонатном буфере pH 9.6 (первичные антитела) в течение 24 часов и отмывали от несвязавшегося белка.

- На первичные антитела наслаивали препараты GFAP или α_2-GP в концентрациях соответственно 0.0003 и 0.0004 % и отмывали несвязавшуюся часть антигена забуференным физиологическим раствором pH 7.4, содержащим 0.05 % Твина-20.

- В ячейки полистироловых планшетов с фиксированными антиген-антительными комплексами вносили по 200 мкл исследуемой биологической жидкости или экстракта ткани и инкубировали в течение 3 часов. После чего ячейки отмывали от несвязавшегося белка.

- В ячейки вносили по 200 мкл коньюгата вторичных антител (антитела осла к иммуноглобулинам человека ("Dako", Дания) в разведении 1:1500, инкубировали его 3 часа и удаляли

неадсорбировавшуюся его часть забуференным физиологическим раствором pH 7.4, содержащим 0.05 % Твина-20.

- Проявляли ферментативную активность при помощи 0.08 % раствора 5-аминосалициловой кислоты, содержащим 0.01 % перекиси водорода, который вносили в ячейки в количестве 200 мкл и инкубировали в течение 1 часа.

- Регистрацию результатов иммуноферментного анализа проводили на многоканальном фотометре "Titerteck Multiskan" фирмы "Flow Laboratories"(Англия) при длине волны 450 нм.

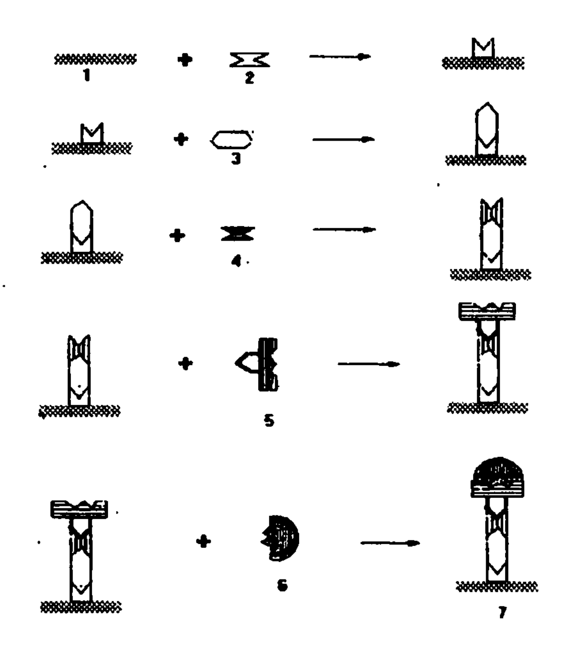


Рисунок 3. Схематическое изображение "сендвич"-варианта иммуноферментного анализа антител.

1 - твердая фаза 2 - антитело
3 - антиген 4 - определяемое антитело
5 - коньюгат антитела с ферментом
6 - субстрат 7 - регистрируемый комплекс

Двусайтный иммуноферментный анализ антител к специфическим α_1-BG и α_2-BG на основе колоночной иммуноадсорбционной хроматографии (ДИФАИХ)

Недостаточная чувствительность твердофазного варианта иммуноферментного анализа при определении антител к α_1-BG и α_2-BG, как и в случае определения этих антигенов, заставила нас разрабатывать модификацию иммуноферментного анализа на основе колоночной иммуноадсорбционной хроматографии, концентрирующий эффект которой позволяет значительно снизить минимально определяемый уровень исследуемых веществ.

Схема постановки ДИФАИХ антител к изучаемым НСБ приведена на рис. 4.

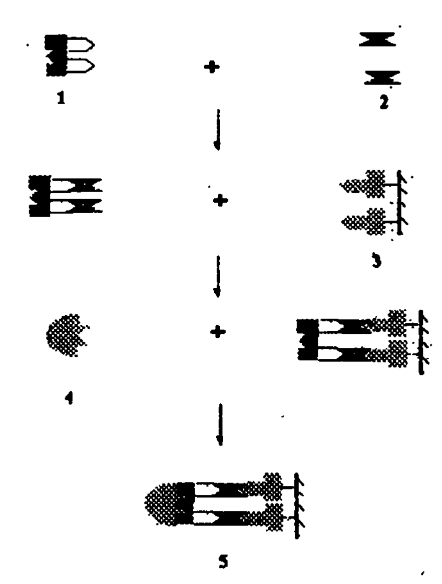


Рисунок 4. Схематическое изображение двухцентрового варианта иммуноферментного анализа

1 - коньюгат антигена с ферментом
2 - исследуемые антитела
3 - иммобилизованный на твердой фазе антиген
4 - субстрат 5 - регистрируемый комплекс

Приготовление конъюгата α_1-BG и α_2-BG с пероксидазой.

- 5 мг пероксидазы из хрена VI, тип ("Sigma", США) растворяли в 1.0 мл дистиллированной воды и прибавляли 0.2 мл свежеприготовленного 0.1 М раствора $NaIO_4$, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30-40 минут.

- Диализовали полученный раствор пероксидазы против 0.001 М ацетатного буфера pH 4.4 в течение 12 часов при 4° С.

- К отдиализованному раствору прибавляли 10 мг препарата α_1-BG и α_2-BG, растворенных в растворе, состоящем из 1.0 мл 0.01 М карбонатного буфера pH 9.6 и 20 мкл 0.2 М карбонатного буфера pH 9.6. При необходимости доводили pH смеси до 9.6 0.2 М Na_2CO_3 и инкубировали ее в течение 2 часов.

- К смеси прибавляли 0.1 мл свежеприготовленного 0.4 % боргидрида натрия и инкубировали 2 часа при комнатной температуре.

Иммобилизация α_1-BG и α_2-BG на CNBr-сефарозе 4B.

Необходимо отметить, что применение варианта ДИФАИХ, в котором на CNBr-сефарозе 4B иммобилизировались антитела или их фрагменты, не дало большого преимущества в чувствительности. Этот факт, по-видимому, может быть объяснен тем, что иммобилизованное антитело может связать только 1 молекулу антигена. Поэтому мы в дальнейшем использовали иммобилизацию на CNBr-сефарозе молекул α_1-BG и α_2-BG.

Процедура ДИФАИХ антител к α_1-BG и α_2-BG.

- 50 мкл стандартной сыворотки, содержащей антитела к α_1-BG или α_2-BG в различной концентрации, или 50 мкл исследуемого образца биологической жидкости или экстракта смешивали с 500 мкл конъюгата α_1-BG или α_2-BG с пероксидазой

(в зависимости от того антитела к какому из них определяются). Смесь инкубировали в течение 1 часа при 30° С.

- 650 мкл полученной смеси наслаивали на колонку 5 x 10 мм с воронкообразным резервуаром наверху при скорости протока 1 мл/ч, заполненную 0.1 мл CNBr-сефарозы 4В с иммобилизированным на ней антигеном и уравновешенную буфером (0.1 М фосфат натрия, 0.3 М хлорид натрия, 1 mM хлорид марганца, 1 г/л бычьего сывороточного альбумина, 1 г/л азида натрия) pH 7.4.

- Колонку дважды промывали буфером и наносили на нее 0.125 мл 0.08 % раствора 5-аминосалициловой кислоты, содержащего 0.02 % перекиси водорода. При этом проток задерживали на 1 час для протекания ферментативной реакции (при этом небольшой избыток субстратного раствора применяли для предупреждения подсыхания иммуноадсорбента).

- Останавливали протекающую реакцию промыванием колонки 1 мл 80 mM раствором карбоната натрия. Оптическую плотность элюата измеряли на спектрофотометре “Hitachi” (Япония) при 420 нм.

Общие вопросы стандартизации иммуноферментного метода.

Определение оптимальных соотношений концентрации раствора антител, применяющегося для активации полистироловых планшетов и разведения коньюгата специфических антител с ферментом, в каждом случае определяли экспериментально. Разработка стандартной тест-системы состояла из трех этапов:

1) внесение в ячейки планшета различных концентраций "посадочных" антител в интервале от 0.00075 до 0.075 %.

2) внесение в ячейки планшета различных концентраций стандартного антигена (пробы для построения калибровочных кривых).

3) внесение в ячейки планшета различных разведений коньюгата антител с ферментом.

При анализе отбирали такие тест-системы, в которых соотношение концентрации иммобилизированным антител и разведений конъюгатов позволяло получать такую разность оптических плотностей опытного образца и контрольной пробы (в качестве контрольной пробы использовали образцы, не содержащие определяемого антигена) в верхней точке рабочего отрезка калибровочной кривой, чтобы она находилась в пределах 1.

Проверку разработанных серологических тест-систем осуществляли по таким критериям как: качество, точность, надежность и специфичность, принятых для радиоиммунных методов и адаптированных для иммуноферментного анализа В.В. Калашниковым (1986).

ИММУНОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОДОРАСТВОРИМЫХ АНТИГЕНОВ В НАТИВНОМ ЭКСТРАКТЕ ИЗ МОЗГА И НОВЫЕ ПРЕПАРАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ ИДЕНТИФИКАЦИИ.

Как уже отмечалось выше, практически все известные ранее водорастворимые цитоплазматические НСБ были открыты при помощи антисывороток, полученных при иммунизации животных нативным водно-солевым экстрактом из ткани мозга. Такой подход позволил исследователям составить практически полную информацию о водорастворимых НСБ, присутствующих в нормальном мозге в концентрации больше чем 200-300 мкг в пересчете на 1 г общего белка ткани мозга. Общеизвестно, что для получения антисыворотки к тому или иному антигену необходимо ввести его в организм экспериментального животного в такой концентрации, которая обеспечила бы формирование полноценного гуморального иммунного ответа. Для каждого антигена такая концентрация строго индивидуальна и характеризует его свойством, называемым иммуногенностью. Иммунизация животных двумя антигенами в одинаковой концентрации, но с различной иммуногенностью, приводит, как правило, к неодинаковому иммунному ответу. Возможно, что ткань мозга не содержит в своем составе НСБ с концентрацией выше 200 мкг на 1 г общего белка мозга, иммуногенность которых была бы достаточной для получения антисывороток, за исключением уже идентифицированных.

В целях исследования перспектив применения нативного экстракта из мозга для поиска новых НСБ, нами проведено в общей сложности 28 серий иммунизаций. Для иммунизации использовали водно-солевые экстракты из ткани мозга человека и животных (корова, крыса, мышь, собака) взятые на патологоанатомических вскрытиях, бойнях и от эксперимен-

тальных животных в первые 2 часа после смерти. Полученные антисыворотки истощали сухой плазмой и лиофилизованными экстрактами из тканей не нейрогенного происхождения под контролем иммунодиффузионых методов.

Необходимо отметить, что качество полученных антисывороток от серии к серии варьировало, не было постоянным и количество преципитационных дуг, выявляемых с их помощью в экстрактах из ткани мозга. Максимальное количество НСБ, которое нам удалось выявить в водно-солевом экстракте из мозговой ткани человека, с помощью полученных антисывороток, равнялось 7, что достаточно хорошо коррелирует с данными B. Moore et al. (1968), P.C.M. Jackson (1981). Следующим этапом наших нссллледований явилось идентификация преципитационных дуг на полученных иммуноэлектрофореграммах. Для чего исследуемая антисыворотка истощалась ранее идентифицированными антигенами и повторно анализпровалась перекрестным иммуноэлектрофорезом. Прн подобном истощении мы применяли исключительно высокоочищенные препараты НСБ, полученные по предложенным исследователями оригинальным схемам очистки, или же любезно предоставленные нам для работы, в концентрациях подобранных экспериментально. Из выявляемых, прн помощи антисыворотки к антигенам нативного водно-солевого экстракта из мозга человека, 7 НСБ - все они оказались ранее идентифицированными, а именно: S-100, 14-3-2, 14-3-3, 10-40-4, GFAP, GP-350 и α_2-GP.

Сделав предположение о том, что в водно-солевом экстракте из мозга присутствуют ранее неидентифицированные НСБ с низкой иммуногенностью, но концентрация которых в нём недостаточна для получения антисывороток, нами были предприняты попытки иммунизации животных сконцентрированными примерно в 500-600 раз пöлуочищенными фракциями водно-солевого экстракта из мозга человека, обладающими электрофоретической подвижностью α_1- и α_2-глобулинов и имеющими молекулярные массы в интервале от 40 до 120 кД. Описанные выше, белковые фракции готовили следующим образом:

К водно-солевому экстракту из ткани мозга человека добавляли сульфат аммония до 80 % насыщения, смесь инкубировали в течение 12 часов при 4° С и центрифугировали при 20000 об/мин в течение 30 минут. Осадок растворяли в минимуме 0.05 М карбонатного буфера pH 9.2 и подвергали гель-фильтрации, которую проводили в колонке 1.6 х 100.0 см ("LKB", Швеция), наполненной сефадексом G-200 ("Pharmacia Fine Chemicals", Швеция), при высоте столба геля 85 см и скорости пассажа буфера 8 мл/ч. Колонку с гелем уравиовешивали 0.05 М карбонатным буфером pH 9.2 и калибровали с помощью стандартов фирмы "Serva" (ФРГ). При гель-фильтрации отбирали белковые фракции с молекулярными массами в интервале от 40 до 120 kD. Эти фракции концентрировали в 30-35 раз лиофилизацией и подвергали диск-электрофорезу в ПААГ. После диск-электрофреза из столбиков геля вырезали участки геля, соответствующие белковым зонам с электрофоретической подвижностью α_1- и α_2-глобулинов. Из них элюировали белки путем 24 часовой экстракцией 0.1 М веронал-мединаловым буфером pH 8.6 с 3 сменами экстрагирующих растворов. После накопления необходимых для иммунизации количеств белка изучаемых фракций, последние концентрировали еще в 10 раз и ириценяли для иммунизации животных.

Схематически получение фракций, используемых нами как полуочищенные препараты можно представить следующим образом:

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ЭКСТРАКТ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

⇓

ВЫСАЛИВАНИЕ СУЛЬФАТОМ АММОНИЯ 80 % НАСЫЩЕНИЯ

⇓

ОСАДОК РАСТВОРЯЛИ В МИНИМУМЕ 0,05 М КАРБОНАТНОГО БУФЕРА pH 9.6

⇓

ГЕЛЬ-ФИЛЬТРАЦИЯ НА СЕФАДЕКСЕ G-200

⇓

БЕЛКОВАЯ ФРАКЦИЯ С МОЛЕКУЛЯРНЫМИ МАССАМИ ОТ 40 ДО 120 kD

⇓

КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ БЕЛКОВОЙ ФРАКЦИИ В 25 РАЗ ЛИОФИЛИЗАЦИЕЙ

⇓

ДИСК-ЭЛЕКТРОФОРЕЗ В ПААГ

⇓ ⇓

ФРАКЦИЯ α_2-ГЛОБУЛИНОВ | **ФРАКЦИЯ α_1-ГЛОБУЛИНОВ**

⇓ ⇓

КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ В 15-20 РАЗ | **КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ В 15-20 РАЗ**

⇓ ⇓

НА ИММУНИЗАЦИЮ | **НА ИММУНИЗАЦИЮ**

Антисыворотки, полученные при иммунизации кроликов получищенными фракциями α_1- и α_2-глобулинов, исследовали методом перекрестного иммуноэлектрофореза и иммунодиффузии. В таблице 1 представлены результаты иммунохимического изучения белкового спектра α_1- и α_2-глобулиновых фракций, используемых при иммунизации кроликов, для поиска новых антигенов нервной ткани.

Как видно из результатов, представленных в таблице 1, на долю НСБ α_1-глобулиновой фракции приходится более 51 % от общего белка фракции, в составе основных примесных белков (из идентифицированных) выявляются альбумин, орозомукоид, α_1-трипсин, α_1-липопротеид и тироксинсвязывающий белок. Все названные примесные белки относятся к основным сывороточным белкам и появляются в препарате, по-видимому, из-за невозможности полностью удалить из мозговой ткани, используемой для приготовления водно-солевого экстракта компонентов крови. Среди неидентифицированных белков фракции в ней могут присутствовать как тканеспецифические так и межтканевые антигены. После истощения антисыволротки, полученной при иммунизации кроликов α_1-глобулиновой

фракцией, сухой плазмой человека и лиофильно высушенными экстрактами из тканей селезенки, легкого и яичка, последняя выявляла в этой фракции 4 антигена. 2 из них оказались ранее идентифицированными - GFAP и α_2-GP, а 2 других - неизвестными антигенами нервной ткани.

Таблица 1.

Количественная характеристика белков, обнаруженных в препаратах α_1- и α_2-глобулиновых фракций из мозга человека (сконцентрированы в 500 раз).

Белки	α_1-глобулиновая фракция		α_2-глобулиновая фракция	
	концентрация белка (мкг/мл)	% от общего белка	концентрация белка (мкг/мл)	% от общего белка
Преальбумин	0	0	0	0
Альбумин	32	0.64	0	0
Орозомукоид	256	5.12	0	0
α_1-антитрипсин	512	10.24	4	0.08
α_1-липопротеид	64	1.28	0	0
Тироксинсвязывающий белок	10	0.2	0	0
Транскортин	0	0	0	0
Церуллоплазмин	0	0	64	1.28
Гаптоглобин	0	0	128	2.56
α_2-макроглобулин	0	0	16	0.32
Гемопексин	0	0	16	0.32
c/α_1A-глобулин (C_3)	0	0	0	0
Трансферрин	0	0	0	0
Фибриноген	0	0	0	0
Иммуноглобулины: C	0	0	0	0
A	0	0	16	0.32
M	0	0	0	0
GP-350	0	0	0	0
S-100	0	0	0	0
14-3-3	0	0	128	2.56
14-3-2	0	0	512	10.24
PGP 9.5	0	0	80	1.28
GFAP	2048	40.94	0	0
α_2-GP	4	0.08	2048	40.94
α_1-BG	512	10.24	0	0
α_1-BG	0	0	512	10.24
Другие белки	1564	31.22	1492	29.84
Всего	5000	100	5000	100

При количественной оценке их содержания в α_1-глобулиновой фракции был обнаружено, что один из них присутствует в концентрации 512 ± 5 мкг/мл, а другой, приблизительно, 5 мкг/мл. В дальнейшем из этой фракции нами исследовался только антиген, присутствующий в большей концентрации, обозначаемый впоследствии как специфический α_1-глобулин мозга (α_1-BG).

Что касается α_2-глобулиновой фракции из мозга человека, то на долю НСБ в ней приходится более 55 % от общего белка фракции, а среди примесей обнаруживаются такие сывороточные белки как церуллоплазмин, гаптоглобин, гемопексин и IgA.

Истощенная сухой плазмой и лиофилизованными экстрактами из тканей легкого, печени, селезенки, яичка, почки антисыворотка позволяла выявить в α_2-глобулиновой фракции 7 НСБ (см. рис. 5). Среди них ранее идентифицированные α_2-GP, 14-3-2, 14-3-3, 10-40-4, PGP 9.5 и 2 других неизвестные антигены ткани мозга, с электрофоретической подвижностью α_2-глобулинов.



Рисунок 5. Перекрестный иммуноэлектрофорез водно-солевого экстракта из мозга человека.

1 - зона старта водно-солевого экстракта из ткани мозга человека
2 - 5 % раствор антисыворотки к антигенам водно-солевого экстракта из ткани мозга человека в агарозном геле, истощенной сухими препаратами из нормальных тканей человека под контролем иммунодиффузионного анализа
3 - зона альбумина

При количественной оценке их содержания в исследуемой фракции тот, концентрация которого значительно выше, обозначив его как специфический α_2-глобулин мозга (α_2-BG), и в дальнейшем работали только с ним.

Таким образом, использовав при иммунизации животных не нативный экстракт из мозга человека, а выделенную из него фракцию белков с молекулярными массами от 40 до 120 kD и электрофоретическими подвижностями α_1- и α_2-глобулинов, предварительно сконцентрированные в 500-600 раз, мы получили полиспецифические антисыворотки, позволяющие выявлять специфические антигены нервной ткани неидентичные ранее известным - α_1-BG и α_2-BG.

Дальнейшие разделы работы посвящены иммунохимическому изучению глиальных антигенов в сыворотке крови больных с заболеваниями, сопровождающимися прорывом гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Иммуноферментный анализ α_1-BG и α_2-BG в экстрактах из ткани мозга, спинномозговой жидкости больных с поражением центральной и периферической нервной системы.

Как уже говорилось в обзоре, выявление тех или иных НСБ в биологических жидкостях использовалось различными исследователями при вспомогательной дифференциальной диагностике некоторых нервных и психических заболеваний. Гипотетически предполагая, что α_1-BG и α_2-BG, локализованные в цитоплазме астроцитов и олигодендроглиоцитов (то есть отделенные от сыворотки крови собственным ГЭБ) могут появляться в биологических жидкостях как при органических, так и при функциональных нарушениях в ткани мозга, мы провели иммуноферментный поиск этих антигенов в образцах экстрактов из ткани мозга и сыворотке крови больных нервными и психическими заболеваниями. В таблицах 2 и 3 представлены результаты иммуноферментного определения α_1-BG и α_2-BG в

экстрактах из тканей мозга больных нервными и психическими заболеваниями, нейроинфекциями и опухолями мозга.

Таблица 2.

Результаты иммуноферментного определения α_1-BG в экстрактах из ткани мозга больных

Экстракт из ткани мозга больных с диагнозом:	Число проб	концентрация α_1-BG (нг/мл)						
		25.6	51.2	102.4	204.8	408.6	817.6	1634.4
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Фебрильная шизофрения	7			1	1	3	2	
Острая алкогольная энцефалопатия	10				4	4	2	
Тяжелая нейролепсия	8				3	2	3	
Тяжелый алкогольный делирий	6				2	1	3	
Инсульт	22				9	7	4	2
Опухоли головного мозга:								
а) астроцитома	15				2	3	1	9
б) олигодендроглиома	12				2	3	6	1
в) глиобластома	9				3	4	1	1
Менингоэнцефалит	7				2	4	1	
Перитонит	12				3	3	6	

Анализируя их следует отметить, что повышения концентрации исследуемых антигенов ткани мозга не наблюдается, за исключением незначительного увеличения уровня α_1-BG в 9 (из 15 тестируемых) астроцитом, в 1 (из 9 тестируемых) глиобластом и увеличения концентрации α_2-BG в 5 (из 15 тестируемых) астроцитом, в 5 (из 12 тестируемых) олигодендроглиом и 1 (из 9 тестируемых) глиобластом.

Таблица 3.

Результаты иммуноферментного определения α_2-BG в экстрактах из ткани мозга больных

Экстракт из ткани мозга больных с диагнозом:	Число проб	концентрация α_2-BG (нг/мл)					
		59.6	119.2	238.4	476.8	953.6	1907.2
Фебрильная шизофрения	7			3	2	2	
Острая алкогольная энцефалопатия	10			3	6	1	
Тяжелая нейролепсия	8			3	3	2	
Тяжелый алкогольный делирий	6			1	1	4	
Инсульт	22			6	9	7	
Опухоли головного мозга:							
а) астроцитома	15			3	3	4	5
б) олигодендроглиома	12			1	1	5	5
в) глиобластома	9			1	1	6	1
Менингоэнцефалит	7			1	5	1	
Перитонит	12			3	6	3	

В таблицах 4 и 5 представлены результаты иммуноферментного определения α_1-BG и α_2-BG в сыворотке крови больных вышеназванными заболеваниями.

Анализ этих данных позволяет сделать вывод, что твердофазный "сендвич"-вариант применяемого метода с пределом чувствительности 800 пг/мл, дает возможность обнаружить изучаемые антигены в сыворотке крови больных, находящихся в критическом состоянии, обусловленном психическими заболеваниями, нарушением мозгового кровообращения III степени, нейроинфекциями, опухолями головного мозга и черепно-мозговыми травмами в интервале концентраций от 0.8 до 204.0 нг/мл, в то же время в сыворотке крови больных с заболеваниями

не сопровождающимися развитием нейротоксическим синдромом выявить антиген не удалось. Однако при изучении количественных уровней α_1-BG и α_2-BG и возможных корреляций с формами заболевания, а также с их тяжестью было обнаружено, что более чем 60 % позитивных сывороточных проб содержат антигены в концентрации 0.8 нг/мл, то есть на пределе чувствительности метода.

Таблица 4.

Результаты определения α_1-BG в сыворотке крови больных методом ДИФАИХ

Диагноз	Число проб	концентрация α_1-BG (пг/мл)							% положительных образцов
		50	100	200	400	800	1600	3200	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Непрерывнотекущая шизофрения	232	3	1		7				1.7
Приступообразно-прогредиентная шизофрения	201	2							0.9
Периодическая шизофрения	42								0
Алкогольная энцефалопатия	13								0
Критические состояния, обусловленные:									
а) острой алкогольной энцефалопатией	69	18			11	9		4	60.8
б) нейролепсией	57	13			9	6		9	64.9
в) фебрильной шизофренией	62	21			12	7		3	69.3
г) тяжелым алкогольным делирием	58	11	2	1	.2	8		4	48.2
Болезнь Паркинсона	30								0
Боковой амиотрофический склероз	34								0
Шейный спондилез	61								0
Острый полиради-	68								0

кулоневрит									
Хронический полирадикулоневрит	102	2							1.9
Рассеянный склероз в фазе обострения	23	2	1	3					26.0
Рассеянный склероз в фазе ремиссии	41								0
Сирингомиелия	11								0
Инсульты:									
а) геморрагический	52	8	3	1	1	11		12	69.2
б) тромботический	82	15	4	7	7	10		16	71.9
Бактериальный менингит:									
а) гнойный	72	17	3	11	9	8		7	76.3
б) серозный	57	11	1	3	7	15			64.8
Вирусный менингит	92	26	7	6	8			12	64.1
Энцефалит	68	11	7	4	2	12		11	69.1
Черепно-мозговая травма:									
а) открытая	46				1	4		17	47.8
б) закрытая	86							16	39.5
Опухоли головного мозга:									
а) астроцитарные	14	2		2		1		3	57.1
б) олигодендроглиоцитарные	15	4			2			3	60.0
в) нейрональные	12							1	8.3
г) низкодифференцированные	19	2				1		5	42.1
Менингиома	8								0
Неврилеммома	5								0
Нейрофибросаркома	5								0
Опухоли кожи:									
а) эпителиальные раки	57								0
б) меланома	81								0
в) невусы	15								0
Критические состояния новорожденных детей, обусловленные нарушением мозгового кровообращения (НМК):									
а) НМК I ст.	42		5				1	3	21.4

б) НМК II ст.	56	6	12	1				8	48.2
в) НМК III ст.	74	8	7		3		4	16	51.3
Критические состояния, обусловленные нейротоксическим синдромом при:									
а) гриппе	36	6	4		2		1		36.1
б) кишечной инфекции	27	2	2		1				18.5
в) пневмонии	31	4	2		2		1		29.0
г) перитоните	30	6	3		1		1		36.6
д) панкреатите	17	4	4					1	52.9
Другие заболевания, не сопровождающиеся развитием выраженной нервно-психической симптоматики:									
а) перитонит	32								0
б) панкреатит	36								0
в) пневмония	62								0
г) колит	134								0
д) гастрит	38								0
е) атеросклероз	57								0
ж) эндокардит	31								0
з) вирусный гепатит	36								0
и) пиелонефрит	31								0

Таблица 5

Результаты определения α_2-BG в сыворотке крови больных методом ДИФАИХ

Диагноз	Число проб	концентрация α_2-BG (пг/мл)						% положительных образцов
		100	200	400	800	1600	3200	
Непрерывнотекущая шизофрения	232	1	2					1.29
Приступообразно-прогредиентная шизофрения	201	3						1.49
Периодическая шизофрения	42							0
Алкогольная энцефалопатия	13							0
Критические состояния, обусловленные:								

а) фебрильной шизофренией	62	18	4	9	7		3	66.13
б) острой алкогольной энцефалопатией	69	14	5	7	8	1	2	53.62
в) нейролептической	57	12	2	6	3	4	7	59.65
г) тяжелым алкогольным делирием	58	7	11		1	2	6	45.55
Болезнь Паркинсона	30							0
Боковой амиотрофический склероз	34							0
Шейный спондилез	61							0
Острый полирадикулоневрит	68							0
Хронический полирадикулоневрит	102							0
Рассеянный склероз в фазе обострения	23	3	1	1				21.74
Рассеянный склероз в фазе ремиссии	41							0
Сирингомиелия	11							0
Инсульты:								
а) геморрагический	52	9	6	1	2	1	16	67.31
б) тромботический	82	12	7	7	1	22	10	68.29
Бактериальный менингит:								
а) гнойный	72	11	3	3	4	7	15	59.72
б) серозный	57	8	8	7	4	1		49.12
Вирусный менингит	92	7	6	8			12	73.91
Энцефалит	68	3	4	1		16	21	66.18
Черепно-мозговая травма:								
а) открытая	46				1	7	12	43.48
б) закрытая	86				11	13	16	46.51
Опухоли головного мозга:								

а) астроцитарные	14	2	1		1	1	3	50.0
б) олигодендро-глиоцитарные	15	2	2	1		1	4	66.67
в) нейрональные	12						1	8.33
г) низкодиффе-ренцированные	19	1	1				7	47.37
Опухоли кожи:								
а) эпителиальные раки	57							0
б) меланома	81							0
в) невусы	15							0
Менингиома	8							0
Неврилеммома	5							0
Нейрофибро-саркома	5		1					20.0
Критические состояния новорожденных детей, обусловленные нарушением мозгового кровообращения (НМК):								
а) НМК I ст.	42	6	1	7	1			35.41
б)НМК II ст.	56	7	4	1	3	1	5	52.70
в)НМК III ст.	74	8	1	1	3	11	15	52.7
Критические состояния, обусловленные нейротоксическим синдромом при:								
а) гриппе	36	3	1	1	1			16.67
б) кишечной инфекции	27	2	4	1	1			29.63
в) пневмонии	31	3	4		1			25.81
г) перитоните	30	7	1	1	2	1		36.67
д) панкреатите	17	6		1	1			47.06
Другие заболевания, не сопровождающиеся развитием выраженной нервно-психической симптоматики:								
а) перитонит	32							0
б) панкреатит	36							0
в) пневмония	62							0
г) колит	134							0
д) гастрит	38							0
е) атероскле-роз	57							0
ж) эндокардит	31							0
з) вирусный ге-патит	36							0
н) пиелонефрит	31							0

Недостаточная чувствительность "сендвич"-варианта иммуноферментного определения α_1-BG и α_2-BG не позволила

провести достаточно качественную оценку перспектив использования иммуноферментного маркирования проницаемости ГЭБ в диагностических целях, что побудило нас к созданию иммуноферментных систем анализа этих антигенов на основе колоночной хроматографии (см. рис. 2). Предел чувствительности разработанногто нами ДИФАИХ варианта α_1-BG и α_2-BG был значительно ниже, позволяя определять их в минимальных концентрациях 50 пг/мл. Проверка специфичности данного метода выявила отсутствие перекрестных иммунохимических реакций с белками сыворотки крови человека, такими НСБ, как S-100, 14-3-2, GFAP, 14-3-3, 10-40-4, α_2-GP, клатрином, кальмодулиноом, тубулином, а также между собой. Калибровочные кривые ДИФАИХ определения α_1-BG и α_2-BG представлены на рис. 6.

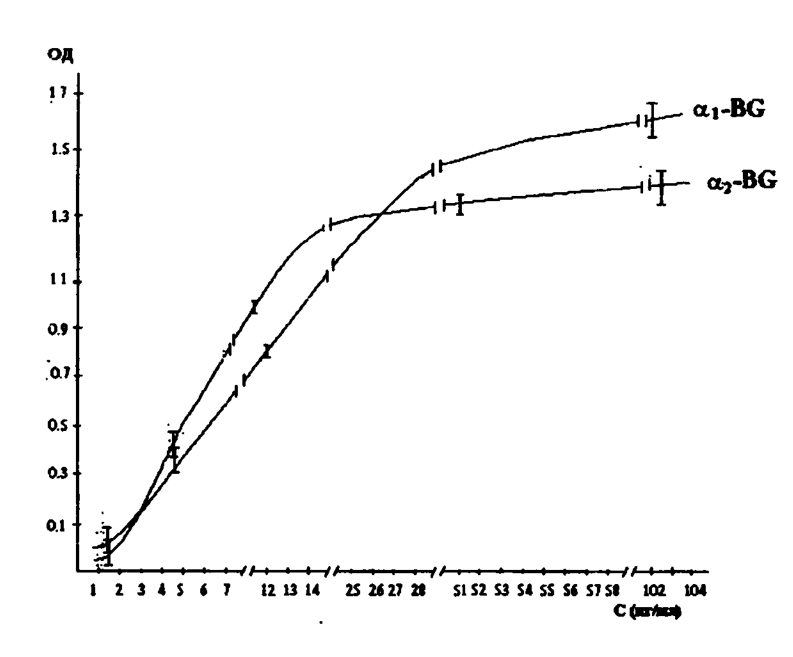


Рисунок 6. Калибровочная кривая ДИФАИХ определения α_1-BG и α_2-BG

Тестирование разработанных иммуноферментных систем на параллелизм, проведенное с помощью кратных разведений экстракта из ткани мозга человека, позволяет получить кривые практически параллельные стандартным. Результаты исследования точности, воспроизводимости и надежности иммуноферментных тест-систем для определения α_1-BG и α_2-BG представлены в таблицах 6-9, анализ которых позволяет характеризовать их как высокоточные, надежные и воспроизводимые.

Таблица 6.

Точность и воспроизводимость калибровочной кривой иммуноферментного определения α_1-BG

Концентрация α_1-BG, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В %
1.6	12	0.079 - 0.136	0.1076	0.0185	17.90
3.2	12	0.157 - 0.223	0.1873	0.0215	11.47
6.4	12	0.479 - 0.529	0.4998	0.0156	3.12
12.8	12	0.790 - 0.826	0.8098	0.126	1.55
25.6	12	1.002 - 1.166	1.0916	0.0479	4.38
51.2	12	1.289 - 1.333	1.3153	0.0126	0.95
102.4	12	1.481 - 1.562	1.5007	0.0118	0.78

Таблица 7

Точность в воспроизводимость калибровочной кривой иммуноферментного определения α_2-BG

Концентрация α_2-BG, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В %
1.6	12	0.069 - 0.085	0.0774	0.0051	6.58
3.2	12	0.142 - 0.199	0.1662	0.0168	10.83
6.4	12	0.492 - 0.591	0.5243	0.0330	6.29
12.8	12	0.892 - 0.932	0.9133	0.114	1.24
25.6	12	1.222 - 1.181	1.1530	0.0158	1.37
51.2	12	1.203 - 1.272	1.2458	0.0234	1.87
102.4	12	1.312 - 1.372	1.3475	0.0152	1.13

Таблица 8.

Тест “возврата” в иммуноферментном определении α_1-BG

Концентрация α_1-BG, нг/мл	прибавляемое количество α_1-BG, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
6.4	5	5	0.642 - 0.656	0.6508	0.0053	0.82
	10	5	0.896 - 0.913	0.9052	0.0068	0.75
	40	5	1.189 - 1.210	1.1990	0.0076	0.64
	80	5	1.312 - 1.343	1.3330	0.0116	0.87

Таблица 9.

Тест “возврата” в иммуноферментном определении α_2-BG

Концентрация α_2-BG, нг/мл	прибавляемое количество α_2-BG, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В., %
6.4	5	5	0.692 - 0.709	0.7028	0.0050	0.72
	10	5	1.092 - 1.109	1.1012	0.0066	0.60
	40	5	1.187 - 1.206	1.1994	0.0079	0.66
	80	5	1.300 - 1.328	1.3190	0.0099	0.75

Этот вариант иммуноферментного метода также не позволил выявить α_1-BG и α_2-BG в сыворотке крови и экстрактах из ткани мозга коровы, свиньи, собаки, кролика, морской свинки, овцы, крысы и мыши, полностью подтвердив полученные ранее результаты. Таким образом, мы вправе рассуждать, что как α_1-BG, так и α_2-BG не обладает межвидовыми свойствами и являются видоспецифическими (на уровне чувствительности иммуноферментного метода 50 пг/мл). В то же время, у нас нет оснований заявлять об отсутствии функциональных аналогов этих антигенов в ткани мозга животных, но даже если последние и имеются, то у них нет перекрестно реагирующих иммунохимических детерминант с идентифицированными нами антигенами в ткани мозга человека.

При помощи этих иммуноферментных тест-систем мы провели количественный иммунохимический анализ α_1-BG и α_2-BG в сыворотке крови больных нервными, психическими заболеваниями, травмами головного мозга и опухолями, а также в сыворотке крови контрольной группы доноров и больных с заболеваниями не сопровождающимися нейротоксическим синдромом. Результаты этих исследований представлены в таблицах 4 и 5.

Прежде чем их анализировать следует отметить, что ДИФАИХ, с пределом чувствительности 50 пг/мл, не позволил выявить α_1-BG в сыворотке крови здоровых людей, тогда как α_2-BG был выявлен на пределе чувствительности метода в 12 из 1025 образцах сыворотки крови здоровых доноров. Учитывая это, мы приняли за верхнюю границу нормы уровень α_1-BG равный 50 пг/мл и α_2-BG 100 пг/мл.

Как видно из таблиц 4 и 5, превышения максимально допустимых сывороточных уровней α_1-BG и α_2-BG в сыворотке крови обнаружены, в основном, при тяжелых заболеваниях ЦНС различной этиологии, сопровождающихся выраженными нервно-психическими расстройствами, а также при других заболеваниях, в клиническом течении которых наблюдается тяжелый нейротоксический синдром. Наибольшая частота α_1-BG и α_2-BG выявлена при критических состояниях, обусловленных фебрильной шизофренией (соответственно 69.3 и 66.1 %), тяжелыми осложенениями проводимой психофармакотерапии (64.9 и 59.6 %), инсультах (70 и 68 %), нейроинфекциях (76 и 73 %), а также при олигодендроглиомах (60 и 66.6 %). Наиболее высокие концентрации α_1-BG и α_2-BG обнаружены в сыворотке крови больных энцефалитом (соответственно 204.8 и 256.0 нг/мл), гнойным менингитом (104 и 128 нг/мл), а также при черепно-мозговых травмах (409.6 и 512 нг/мл). Высокие концентрации α_1-BG были выявлены также в сыворотке крови больных с низко дифференцированными опухолями головного мозга (до 204 нг/мл), а α_2-BG в сыворотке крови больных с олигодендроглиомами (до 256 нг/мл). При заболеваниях, не сопровождающихся выраженным нейротоксическим синдромом, исследуемые антигены обнаружены не были.

Иммуноферментное исследование α_1-BG и α_2-BG в СМЖ показало, что концентрация исследуемых антигенов в СМЖ, как правило, выше их уровня в сыворотке крови в 2-4 раза, однако частота выявления α_1-BG и α_2-BG в СМЖ не превышает частоту его обнаружения в сыворотке. Учитывая высокую чувствительность иммуноферментного метода определения α_1-BG и α_2-BG, мы не нашли, что их анализ в СМЖ может иметь какие либо диагностические преимущества перед их скринингом в сыворотке крови. Таким образом, иммуноферментное тестирование α_1-BG и α_2-BG в сыворотке крови больных дает возможность провести количественный анализ проницаемости ГЭБ в направлении мозг-кровь при заболеваниях, характеризующихся поражением ткани мозга органической или функциональной природы. Особое внимание привлекают факты наличия прямой зависимости концентрации α_1-BG и α_2-BG в сыворотке крови больных и тяжести клинической картины заболевания.

Во всех случаях повышение уровня антигенов совпадало со значительным ухудшением состояния больного. Так, у части поступающих в психо-реанимационное отделенне пациентов с критическими состояниями концентрация антигенов линейно нарастала, достигая максимума к 5-8 дню (51.2 нг/мл), затем медленно снижалась до 50 нг/мл (рис. 7, график 1). При этом наибольшая степень тяжести больных отмечалась на 5-10 сутки, после чего к 13-15 суткам их состояние значительно улучшалось, и к 20-24 суткам состояние большинства больных переставало вызывать опасение. В других случаях уровни α_1-BG и α_2-BG продолжали линейно нарастать после 8-10 дня критического состояния или же скачкообразно поднимались в последующие дни, тогда исход, несмотря на проводимую терапию, как правило, был летальным (рис. 7, графики 2, 3).

Связь тяжести больного с концентрацией антигена в сыворотке крови, по-видимому, может быть объяснена нарушением проницаемости ГЭБ. Оправдано предположить, что коррекция таких нарушений идет, по-видимому, 2 путями: с одной стороны, восстановленнем утраченной собственной барьерной функции

ГЭБ, а с другой, связыванием нейроспецифических аутоантигенов соответствующими аутоантителами.

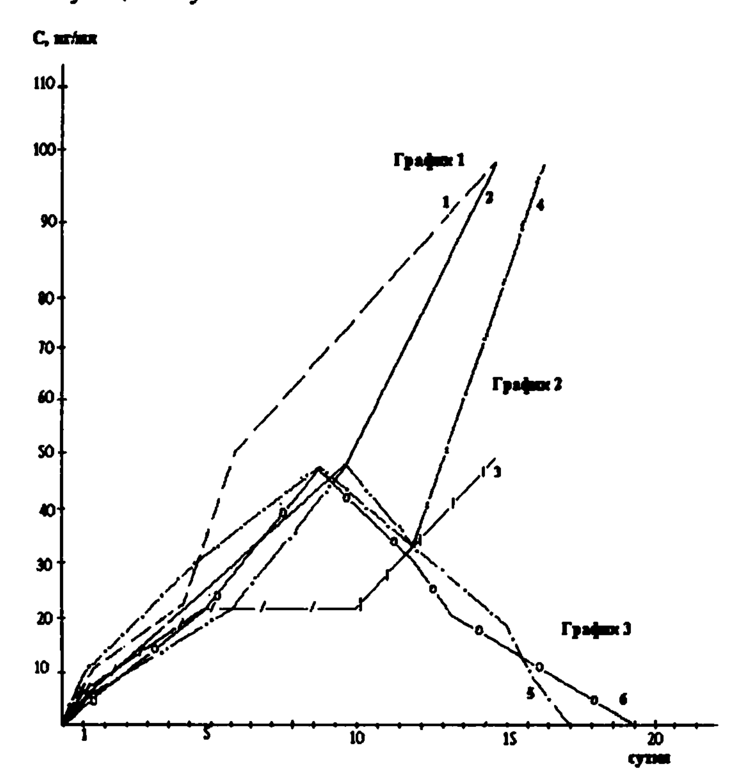


Рисунок 7. Графическое изображение изменения концентрации α_1-BG и α_2-BG в сыворотке крови больных в процессе развития заболевания.

График 1 - изображение изменения концентрации α_1-BG и α_2-BG в сыворотке крови больных в процессе развития критического состояния, обусловленного острым нарушением мозгового кровообращения III степени.

1 - кривая для α_1-BG; 2 - кривая для α_2-BG

График 2 - изображение изменения концентрации α_1-BG и α_2-BG в сыворотке крови больных в процессе развития критического состояния, обусловленного фебрильной шизофренией.

3 - кривая для α_1-BG; 4 - кривая для α_2-BG

График 3 - изображение изменения концентрации α_1-BG и α_2-BG в сыворотке крови больных в процессе развития энцефалита.

5 - кривая для α_1-BG; 6 - кривая для α_2-BG

В случаях с благоприятным клиническим исходом процесс локализуется и купируется, когда же по тем или иным причинам происходит увеличение области ГЭБ с нарушенной проницаемостью, а также имеет место недостаточность иммунохимической компенсации, наблюдается неблагоприятный клинический исход.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что иммуноферментный анализ идентифицированных нами α_1-BG и α_2-BG в сыворотке крови позволяет не только надежно маркировать степень нарушения барьерной функции ГЭБ при том или ином заболевании, количественный мониторинг этих антигенов может быть рекомендован как вспомогательный тест, позволяющий осуществлять объективный контроль за течением заболевания и эффективностью проводимой терапии.

Иммуноферментный метод определения α_2-GP и GFAP.

Иммунодиффузионный анализ GFAP и α_2-GP не позволил выявить эти антигены в сыворотке крови и СМЖ здоровых людей, а также больных с заболеваниями, характеризующимися поражением нервной системы, так как предел чувствительности метода позволял минимально определять GFAP и α_2-GP в концентрации 1 мкг/мл. Получение моноспецифических антисывороток открыло перспективы разработки более высокочувствительных методов их определения. Мы остановились на разработке твердофазного "сендвич"-варианта иммуноферментного анализа GFAP и α_2-GP. При апробации созданные иммуноферментные системы позволяли минимально определять соответственно GFAP в концентрации 1 нг/мл, а α_2-GP в количестве 0.8 нг/мл. Проверка специфичности иммуноферментных систем определения GFAP и α_2-GP выявила отсутствие перекрестных иммунохимических реакций между собой, а также с белками сыворотки крови человека, крысы, собаки, крупного рогатого скота, свиньи и такими НСБ, как S-100,

14-3-2, 14-3-3, 10-40-4, α_1-BG, α_2-BG, клатрином, тубулином и кальмодулином.

Типичные калибровочные кривые иммуноферментного определения GFAP и α_2-GP представлены на рис. 8. Тестирование разработанных систем на параллелизм, проведенное с помощью кратных разведений экстракта из мозга человека, позволяет получить кривые, практически параллельные стандартным.

Результаты исследования точности, воспроизводимости и надежности иммуноферментных тест-систем для определения GFAP и α_2-GP представлены в таблицах 10-13, из которых видно, что тест-системы обладают необходимой воспроизводимостью, точностью и надежностью.

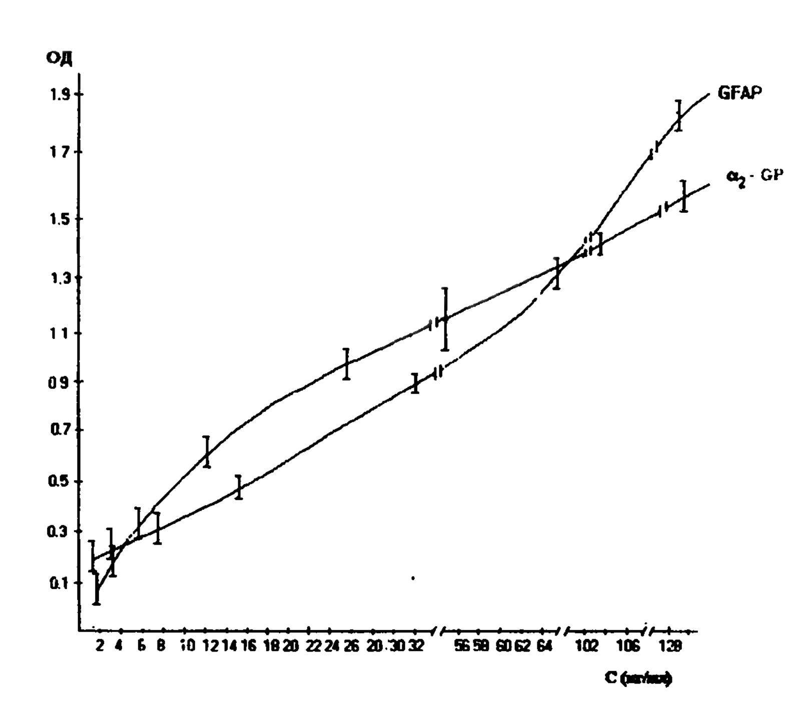


Рисунок 8. Калибровочные кривые иммуноферментного определения GFAP и α_2-GP.

Таблица 10.

Точность и воспроизводимость калибровочной кривой иммуноферментного определения GFAP

Концентрация GFAP, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
1	12	0.125 - 0.156	0.1418	0.0087	6.13
2	12	0.148 - 0.182	0.1679	0.0112	6.67
4	12	0.190 - 0.228	0.2042	0.0094	4.60
8	12	0.252 - 0 316	0.2983	0.187	6.26
16	12	0.396 - 0.507	0.4713	0.0331	7.02
32	12	0.792 - 1.012	0.8615	0.734	8.52
64	12	1.299 - 1.509	1.3985	0.0571	4.08
128	12	1.471 - 1.692	1.5071	0.0431	3.02

Таблица 11.

Точность и воспроизводимость калибровочной кривой иммуноферментного определения α_2-GP

Концентрация α_2-GP, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
0.8	12	0.088 - 0.129	0.1034	0.0117	1.31
1.6	12	0.120 - 0.179	0.1490	0.0199	13.35
3.2	12	0.159 - 0.225	0.2004	0.0210	10.47
6.4	12	0.256 - 0.322	0.2958	0.0224	7.51
12.8	12	0.421 - 0.550	0.5117	0.0466	9.10
25.6	12	0.792 - 0.908	0.8414	0.0362	4.44
51.2	12	0.901 - 1.172	1.0184	0.0801	7.86
102.4	12	1.392 - 1.501	1.4509	0.0316	2.17

Таблица 12.

Тест "возврата" в иммуноферментном определении GFAP

Концентрация GFAP, нг/мл	прибавляемое количество GFAP, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
8	5	5	0.392 - 0.408	0.4012	0.0064	1.60
	10	5	0.508 - 0.518	0.5132	0.0033	0.65
	40	5	1.118 - 1.129	1.1238	0.0043	0.38
	80	5	1.492 - 1.509	1.4996	0.0059	0.39

Таблица 13.

Тест "возврата" в иммуноферментном определении α_2-GP

Концентрация α_2-GP, нг/мл	прибавляемое количество α_2-GP, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
6.4	5	5	0.492 - 0.506	0.4982	0.0052	1.04
	10	5	0.620 - 0.638	0.6280	0.0068	1.08
	40	5	1.076 - 1.087	1.0818	0.0040	0.37
	80	5	1.394 - 1.415	1.4048	0.0078	0.56

Учитывая тот факт, что и GFAP и α_2-GP являются белками, синтезирующимися в астроцитах, то есть в норме разделенные с кровью непосредственно ГЭБ, разработанные иммуноферментные тест-системы были апробированы нами для маркирования степени нарушения его ироницаемости в направлении мозг-кровь при заболеваниях, в патогенезе которых встречается поражение нервной системы, а также в экспериментах по воздействию на организм млекопитающих некоторых, нарушающих функции ГЭБ, факторов.

Иммуноферментное изучение прорыва ГЭБ в направлении мозг-кровь GFAP н α_2-GP при заболеваниях, сопровождающихся нарушеннем функций нервной системы.

Прорыв ГЭБ, выявленный при некоторых заболеваниях нервной системы обуславливается механизмами, в основе которых лежит функциональное нарушение целостиости межэндотелиальных контактов, расстройство барьерных функций мембран эндотелиоцитов и глиальных клеток, а также разрушение отдельных клеточных элементов, формирующих ГЭБ на том или ином участке.

Перед тем как перейти к результатам иммунохимического скрининга α_2-GP и GFAP в сыворотке крови больных, важно отметить, что иммуноферментный анализ этих антигенов в сыворотке крови здоровых людей (1025 человек) позволил нам

установить максимальные значения концентрации этих антигенов в сыворотке крови (так называемый донорский уровень). Для GFAP он составил 4 нг/мл, а для α_2-GP - 7 нг/мл. Донорский уровень этих антигенов в СМЖ был несколько выше и равнялся 10 нг/мл для GFAP и 12.8 нг/мл - для α_2-GP. Концентрация GFAP и α_2-GP выше донорских позволяли нам судить о нарушении целостности ГЭБ и активном пассаже этих белков в кровь. Результаты иммуноферментного изучения количественных уровней GFAP и α_2-GP в сыворотке крови больных представлены в таблицах 14 и 15 соответственно.

Таблица 14.

Результаты иммуноферментного определения GFAP в сыворотке крови больных.

Диагноз	Число проб	концентрация GFAP (нг/мл)							% положительных образцов
		4	8	16	32	64	128	>128	
Непрерывнотекущая шизофрения	232								0
Приступообразно-прогредиентная шизофрения	201								0
Периодическая шизофрения	42								0
Алкогольная энцефалопатия	13								0
Критические состояния, обусловленные:									
а) фебрильной ши-зофренией	62	2	1	3	3		1	3	20.0
б) острой акогольной энцефалопатией	69	1	2	1	1	2			10.0
в) нейролепсией	57	2	5	1	4	1		2	26.0
г) тяжелым алкогольным делирием	58	4	2	3	2				18.0
Шейный спондилез	61								0
Болезнь Паркинсона	30								0
Боковой амиотрофически й склероз	34								0
Острый полирадикулоневрит	68								0
Хронический полирадикулоневрит	102								0

Рассеянный склероз в фазе обострения	23	2	3					21.0
Рассеянный склероз в фазе ремиссии	41	1						2
Сирингомиелия	11							0
Инсульты:								
а) геморрагический	52	4	3	2	1			19.0
б) тромботический	82	7	4	4	3	1		23.0
Бактериальный менингит:								
а) гнойный	72	6	8	5	5	5	1	3	46.0
б) серозный	57	6	3	3		1			22.0
Вирусный менингит	92	14	6	5	1	1	2	1	32.0
Энцефалит	68	2	4	5	6	2	8	6	51.0
Черепно-мозговая травма:									
а) открытая	46			4	8	3	1	5	45.0
б) закрытая	86	18	6	6	1		1		37.00
Опухоли головного мозга:									
а) астроцитарные	14	2	2	3	1	1			64.0
б) олигодендроглиоцитарные	15	3	2	1	1				46.0
в) нейрональные	12	1							8.0
г) низкодифференцированные	19	2	2	1	3	1			44.0
Менингиома	8								0
Неврилеммома	5								0
Нейрофибросаркома	5								0
Критические состояния новорожденных детей, обусловленные нарушением мозгового кровообращения (НМК):									
а) НМК I ст.	42	6	6	2	1				35.0
б)НМК II ст.	56	7	6	4	3	2			40.0
в)НМК III ст.	74	7	7	8	5	4	1	2	46.0
Критические состояния, обусловленные нейротоксическим синдромом при:									
а) гриппе	36	2	2	1					14.0
б) кишечной инфекции	27	2		2					18.0
в) пневмонии	31	2		1	1	1			45.0
г) перитоните	30	3	3	2		1			30.0
д) панкреатите	17	2		1	1	2			35.0
Опухоли кожи:									
а) эпителиальные раки	57								0
б) меланома	81								0

в) невусы	15								0
Другие заболевания, не сопровождающиеся развитием выраженной нервно-психической симптоматики:									
а) перитонит	32	1							3
б) панкреатит	36								0
в) пневмония	62								0
г) колит	134								0
д) гастрит	38								0

Таблица 15.

Результаты иммуноферментного определения α_2-GP в сыворотке крови больных

Диагноз	Число проб	концентрация α_2-GP (нг/мл)						% положительных образцов
		7.0	12.8	25.6	51.2	102.4	>102.4	
Непрерывно-текущая шизофрения	232							
Приступообразно-прогредиентная шизофрения	201							0
Периодическая шизофрения	42							0
Алкогольная энцефалопатия	13							0
Критические состояния, обусловленные:								
а) нейролепсией	57	2	4	3	2	1	1	22.8
б)тяжелым алкогольным делирием	58	3	1	1	1	1		12.0
в) острой алкогольной энцефалопатией	69	2	1	2	1	1		10
г) фебрильной шизофренией	62		3	5	1		2	17.7
Болезнь Паркинсона	30							0
Боковой амиотрофический склероз	34							0
Шейный	61							0

спондилез								
Острый полирадикулоневрит	68							0
Хронический полирадикулоневрит	102							0
Рассеянный склероз в фазе обострения	23	2	2	1	1			26.0
Рассеянный склероз в фазе ремиссии	41	1	1					4.8
Сирингомиелия	11							0
Инсульты:								
а) геморрагический	52	3	2	2	1			15.3
б) тромботический	82	5	3	2	2	1		15.8
Бактериальный менингит:								
а) гнойный	72	5	3	5	3		2	25.0
б) серозный	57	5	2	2	1	1		19.0
Вирусный менингит	92	10	3	5	2	2	1	25.0
Энцефалит	68	5	3	3	5	2	2	29.4
Опухоли головного мозга:								
а) астроцитарные	14	6	1	1	3			78.0
б) олигодендроглиоцитарные	15	4	3	1	2			66.0
в) низкодифференцированные	19	3	1					21.0
г) нейрональные	12							0
Черепно-мозговая травма:								
а) открытая	46			6	6	4	5	45.0
б) закрытая	86	13	9	8	6	1		43.0
Менингиома	8							0
Неврилеммома	5							0
Нейрофибросаркома	5							0
Опухоли кожи:								
а) эпителиальные раки	57							0

б) меланома	81							0
в) невусы	15							0
Критические состояния новорожденных детей, обусловленные нарушением мозгового кровообращения (НМК):								
а) НМК I ст.	42	4	2	2	1			21.0
б)НМК II ст.	56	4	5	3				23.0
в)НМК III ст.	74	5	3	8	3	1	2	29.7
Критические состояния, обусловленные нейротоксическим синдромом при:								
а) гриппе	36	2	2	1				13.8
б) кишечной инфекции	27	2	2					18.1
в) пневмонии	31	1	1		2			18.1
г) перитоните	30	2		1				10.0
д) панкреатите	17	1	1					18.1
Другие заболевания, не сопровождающиеся развитием выраженной нервно-психической симптоматики:								
а) перитонит	32							0
б) панкреатит	36							0
в) пневмония	62							0
г) колит	134							0
д) гастрит	38							0

Анализируя материалы таблиц, необходимо сделать вывод, что повышение уровня исследуемых антигенов выше донорского наблюдается, в основном, при критических состояниях организма, обусловленных целым рядом заболеваний, характеризующихся наличием выраженной нервно-психической симптоматики. В патогенезе этих состояний имеет место нервичное или вторичное нарушение функции ГЭБ, сопровождающееся его порывом. В частности, наиболее часто прорыв ГЭБ в направлении мозг-кровь, маркируемый по выходу в кровь GFAP и α_2-GP выявлялся нами при гнойном менингите (соответственно 46 и 42 %), энцефалите (51 и 56 %), критических состояниях новорожденных детей, сопровождающихся нарушением мозгового кровообращения III степени (46 и 53 %), открытых черепно-мозговых травмах (45 и 45 %), а также опухолях мозга астроцитарного (64 и 78 %), и олигодендроглиального (46 и 66 %) происхождения. Наиболее высокие концентрции GFAP отмечались при критических состояниях, обусловленных фебрильной шизофренией, тяжелыми

осложнениями проводимой психофармакотерапии, гнойным менингитом, энцефалитом, нарушением мозгового кровообращения III степени (до 256 нг/мл) и открытой черепно-мозговой травмой (512 нг/мл). Что касается α_2-GP, то максимально высокие уровни этого антигена отмечались при этих же заболеваниях, однако не поднимались выше 416 нг/мл. В то же время сыворотка крови контрольной группы больных с заболеваниями не сопровождающимися выраженной неврологической симптоматикой, концентрации GFAP и α_2-GP были на уровне донорских.

В таблицах 16 и 17 представлены результаты количественного скрининга GFAP и α_2-GP в СМЖ больных.

Таблица 16.

Результаты иммуноферментного определения GFAP в ликворе больных.

Диагноз	Число проб	концентрация GFAP (нг/мл)							% положительных образцов
		4	8	16	32	64	128	>128	
Критические состояния, обусловленные:									
б) фебрильной шизофренией	14			3	3		1	2	62
а) нейролепсией	7						2	2	57
в) острой алкогольной энцефалопатией	9					1	3	3	77
Бактериальный менингит:									
а) гнойный	41		9	2	1	1	6	12	75
б) серозный	28		8	4	6	2	4	2	92
Вирусный менингит	31		9	4	5	3	2	10	91
Энцефалит	38		3	5	.7	4	5	12	95
Черепно-мозговая травма:									
а) открытая	17				1	2	4	7	88
б) закрытая	40		13	3	6	6	1	7	90
Болезнь Паркинсона	4								0
Боковой аминотрофический	3								0

склероз									
Рассеянный склероз в фазе обострения	3							2	60
Сирингомиелия	2								0

Таблица 17.

Результаты иммуноферментного определения α_2-GP в спинномозговой жидкости больных.

Диагноз	Число проб	концентрация α_2-GP (нг/мл)					% положительных образцов
		7	12.8	25.6	102.4	>102.4	
Критические состояния, обусловленные:							
а) фебрильной шизофренией	14		2	3	3	2	71
б) острой алкогольной энцефалопатией	9			2	3	2	77
в) нейролепсией	7		1		1	3	71
Черепно-мозговая травма:							
а) открытая	17		1	2	4	8	88
б) закрытая	40	10	4	1	9	12	90
Рассеянный склероз в фазе обострения	3	1				2	100
Сирингомиелия	2						0
Бактериальный менингит:							
а) гнойный	41	7	6	2	7	13	85
б) серозный	28	2	9	6	4	3	77
Вирусный менингит	36	7	7	8	4	8	94
Энцефалит	38	6	5	7	7	10	95
Болезнь Паркинсона	4						0

Из таблиц видно, что концентрация этих антигенов в СМЖ незначительно (в среднем 1.2-1.4 раза) превышает их уровень в сыворотке крови, хотя частота выявления α_2-GP и GFAP, в них при различной патологии приблизительно одинаковы.

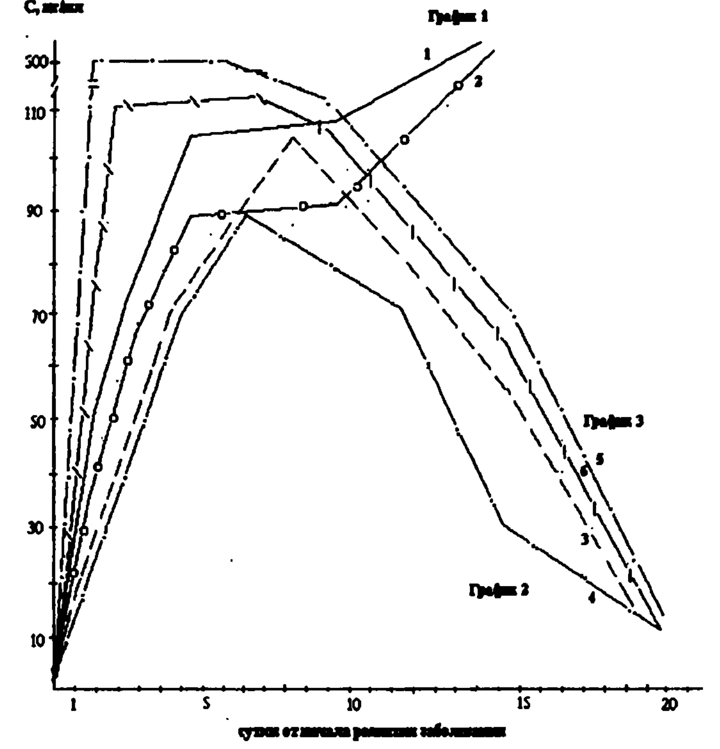


Рисунок 9. Графическое изображение изменения концентрации GFAP и α_2-GP в сыворотке крови больных в процессе развития заболевания.

График 1 - изображение изменения концентрации GFAP и α_2-GP в сыворотке крови больного в процессе развития критического состояния, обусловленного фебрильной шизофренией.

1 - кривая для GFAP 2 - кривая для α_2-GP

График 2 - изображение изменения концентрации GFAP и α_2-GP в сыворотке крови больного в процессе развития критического состояния, обусловленного острым нарушением мозгового кровообращения III степени.

3 - кривая для GFAP 4 - кривая для α_2-GP

График 3 - изображение изменения концентрации GFAP и α_2-GP в сыворотке крови больного в процессе развития критического состояния, обусловленного энцефалитом.

4 - кривая для GFAP 5 - кривая для α_2-GP

Вторым этапом прикладных исследований GFAP и α_2-GP в клинике явилось изучение возможных корреляций между их концентрацией в сыворотке крови и тяжестью клинической картины заболевания.

На рисунке 9 представлены результаты иммуноферментного мониторинга GFAP и α_2-GP при критических состояниях, обусловленных фебрильной шизофренией, энцефалитом и нарушением мозгового кровообращения III степени.

Из рисунка видно, что максимальная концентрация GFAP и α_2-GP приходится на 5-7 сутки от момента развития критического состояния. Этот период характеризуется и наиболе тяжелым критическим состоянием больного. Последующее повышение концентрации антигенов прогностически свидетельствует о неблагоприятном исходе заболевания, напротив, снижение их уровней является прогнозом выхода из критического состояния.

Таким образом, иммуноферментное тестирование GFAP и α_2-GP в биологических жидкостях больных может быть рекомендовано для комплексной оценки (наряду с α_1-BG и α_2-BG) степени нарушения проницаемости ГЭБ при целом ряде заболеваний, характеризующихся как органическим, так и функциональным поражением ЦНС.

Иммуноферментный анализ применим в целях дополнительиой дифференциальной диагностики между астроцитарными и олигодендроглиальными опухолями головного мозга с одной стороны, и низкодифференцированными опухолями - с другой. Количественный мониторинг GFAP и α_2-GP может быть использован в качестве объективного критерия в контроле за течением заболевания, а также за эффективностью проводимой терапии.

ИММУНОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К НСБ В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ.

На аутоиммунную природу нейропсихических заболеваний впервые указал В.К. Корошко (1912), который обнаружил циркулирующие аутоантитела к ткани мозга в СМЖ и сыворотке крови больных шизофренией. Немного позднее, в 1937 году H. Lehmann-Facius, используя реакцию флоккуляции, обнаружил в сыворотке 95 % больных шизофренией антитела к постмортальному нормальному мозгу. С повышением специфичности применяемых методических подходов процент позитивных результатов несколько уменьшился, так в 1961 году Н.И. Кузнецова и С.С. Семенов в реакции связывания комплемента показали присутствие аутоантител к нормальному мозгу человека в сыворотке 39 % больных нервно-психическими заболеваниями, а W.J. Fessel в 1962 году, используя латекс-тест, с иммобилизованными на нем антигенами мозга, выявил присутствие аутоантител только у 28 % больных. Вскоре после этого появились сообщения о выявлении в сыворотке крови больных нервно-психическими заболеваниями антител к гетерологичным антигенам ткани мозга обезьян, мышей, крыс, а также данные R. Heath et al. (1967), свидетельствующие о прорыве аутоантителами ГЭБ при этих патологических процессах с соответствующей иммуноморфологической идентификации их в ткани мозга. Анализируя последние работы в этом направлении, следует отметить исследования С.В. Семенова и соавторов (1973), показавших значения аутоиммунных процессов в патогенезе энцефалопатий и эпилепсий, данные Н.И. Кузнецовой и соавторов (1974) о клинико-иммунологическом обследовании больных в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы, изыскания В.С. Глебова и А.А. Зильберштейна (1975), M. Baron et al. (1977), J.R. Bergen et al. (1980). R.S. Pandey et al. (1981) и L. DeLisi et al. (1985), посвященные сравнению методических аспектов выявления аутоантител в биологических жидкостях больных с

психическими заболеваниями. В этом калейдоскопе информации было бы неправомочно пропустить работы T.R. Rubin (1963), D.J. Logan (1970), S.D. Deodhar, в которых показано отсутствие аутоантител в сыворотке крови больных шизофренией при исследовании методами иммунодиффузии, иммунофлюоресценции и авторадиографии.

Подводя итог исследованиям в этом направлении, необходимо сказать, что благодаря им созданы предпосылки для разработки целой теории, базирующейся на главенствующей роли аутоантител в патогенезе таких заболеваний, как рассеянный склероз, мозжечковая дегенерация, некоторые виды миастений, энцефалопатия, шизофрения и др. Однако методологические основы, характеризующиеся применением для выявления аутоантител различным образом приготовленных экстрактов, содержащих те или иные антигены мозга, на сегодняшний день представляются как полностью себя изжившие. Следует признать, что этап выявления феномена общих закономерностей прорыва ГЭБ аутоантигенами мозга полностью завершен, добиться новых фундаментальных фактов, используя старые методологические подходы, невозможно. Определение суммарной фракции аутоантител в биологических жидкостях не позволяет решить основной вопрос - на какой именно из антигенов образовалось то или иное антитело, а, следовательно, и локализовать "место" главной функциональной или органической поломки, которая может иметь значение в этиологии и патогенезе развившегося заболевания.

Идентификация НСБ указала на то, что дальнейшее изучение причин и механизмов аутоантительной агрессии ткани мозга должно развиваться по пути исследования индивидуальной роли в этих процессах каждого идентифицированного НСБ. Только таким образом возможна стандартизация исследований, проводимых в различных лабораториях, только работая с гомогенными препаратами НСБ, можно говорить о специфичности проводимых исследований и разобраться в неоднородности получаемых результатов. Новая концепция не замедлила дать соответствующие результаты, в 1978 году G. Husbi et al. идентифицировали в сыворотке крови пациентов с хореей Гентингтона аутоантитела к

белку нейронов с молекулярной массой 21 kD, А.Б. Полетаев и соавторы (1985) опубликовали серию исследований по идентификации в сыворотке крови больных психическими заболеваниями аутоантител к антигену S-100. Несколько позднее D.S. Dwyer et al. (1983) выявили в сыворотке крови 80 % больных миастенией аутоантитела к ацетилхолиновому рецептору, D. Karcher et al. (1986) сообщили об обнаружении антител к основному белковому триплету нейрофиламентов сыворотки крови больных болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом. S. Sato et al. (1986) нашли аутоантитела к миелин-ассоциированному гликопротеину в сыворотке крови больных демиелинизирующими заболеваниями, а G. Perry et al. (1987) идентифицировали антитела к патологическому нейроспецифическому антигену нейрофиламентов в сыворотке крови больных болезнью Альцгеймера. В настоящее время в экспериментах на животных выясняется возможность выброса аутоантител из крови в мозг и их патологическая роль в патогенезе тех или иных нервно-психических заболеваний.

B.W. Festoff et al. (1977) показали в эксперименте нарушение проведения нервного импульса в области нервно-мышечного контакта при обработке ткани антителами к аксональной фракции нейронов, создав тем самым предпосылки для формирования аутоиммунной теории развития некоторых миопатий, а также для разработки адекватных моделей этого заболевания. А.Б. Полетаев вводя внутривенно крысам очищенный препарат антител к S-100, обнаружил через 2 суток после инъекции в экстрактах из ткани мозга этих животных до 20-25 % от общего количества введенных молекул, их количество экспоненциально снижалось, однако и на 12 сутки авторы обнаружили в исследуемом материале до 2 % антител. При исследовании многообразия влияния проникших через ГЭБ антител к S-100 он выявил значительное ингибирование этими молекулами биосинтеза суммарных РНК (на 80 % от контрольного уровня) и белка (на 50 %), а также установил индукцию ими фазных изменений синтеза мРНК белков S-100 и самих S-100.

Таким образом, в настоящее время сам факт возможного прорыва ГЭБ аутоантителами к НСБ не вызывает сомнений, а

серия экспериментальных данных об индукции антителами разнообразных метаболических нарушений в ткани мозга подтверждает их патогенетическую значимость в развитии некоторых нервных и психических заболеваний.

Иммуноферментный анализ аутоантител (ААТ) к α_1-BG, α_2-BG, GFAP и α_2-GP в СМЖ и сыворотке крови больных.

Как известно, в организме млекопитающих имеются органы ограниченные гистогематическими барьерами (хрусталик глаза, мозг, половые железы и др.). Белковые компоненты клеток и тканей этих органов недоступны в процессе эмбриогенеза контролю иммунной системы, вследствие чего не обладают иммунологической толерантностью. Нарушение функции соответствующих барьером может приводить к прорыву этих компонентов в кровь и сенсибилизации организма. Последующие аутоантигенные атаки нередко приводят к появлению активно функционирующих клонов иммунокомпетентных клеток, одной из форм деятельности которых является синтез аутоантител.

Как было описано в предыдущих главах, при целом ряде заболеваний, характеризующихся непосредственным поражением ЦНС или сопровождающихся развитием нейротоксического синдрома различной этиологии, наблюдается нарушение барьерной функции ГЭБ и прорыв НСБ в кровь. Полученные результаты побудили нас провести поиск ААТ к изучаемым молекулам α_1-BG, α_2-BG, α_2-GP, GFAP.

Учитывая тот факт, что концентрация исследуемых антигенов в сыворотке крови находится на уровне 0,05-5,12 нг/мл для определения ААТ к ним нами разрабатывались иммуноферментные системы, позволяющие определять их в этих же количественных интервалах. Причем для определения ААТ к α_2-GP и GFAP мы разрабатывали твердофазный "сендвич"-вариант ELISA, а для поиска ААТ к α_1-BG и α_2-BG, концентрация которых значительно ниже, ДИФАИХ вариант.

При апробации иммуноферментных систем анализа антител было выявлено, что предел чувствительности их составил соответственно для ААТ к GFAP - 0.8 нг/мл, для ААТ к α_2-GP - 0.9 нг/мл, а для ААТ к α_1-BG и α_2-BG - 0.35 нг/мл. Проверка специфичности иммуноферментных систем определения ААТ к вышеназванным антигенам выявила перекрестных иммунохимических реакций между собой, а также белками сыворотки крови человека, крысы, собаки, свиньи и крупного рогатого скота и антителами к S-100, тубулину, 14-3-2 и кальмодулину.

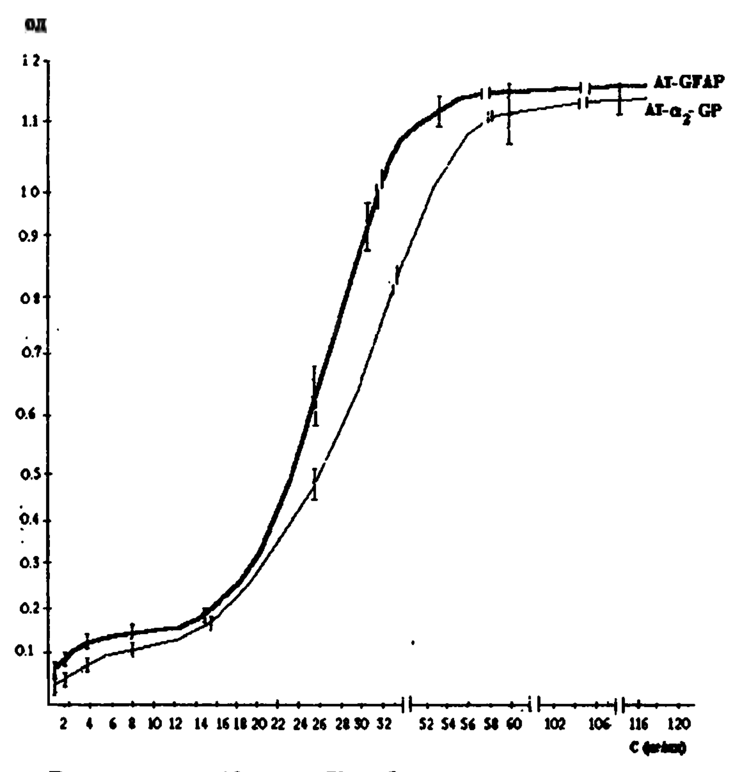


Рисунок 10. Калибровочные кривые иммуноферментного определения антител к GFAP и α_2-GP.

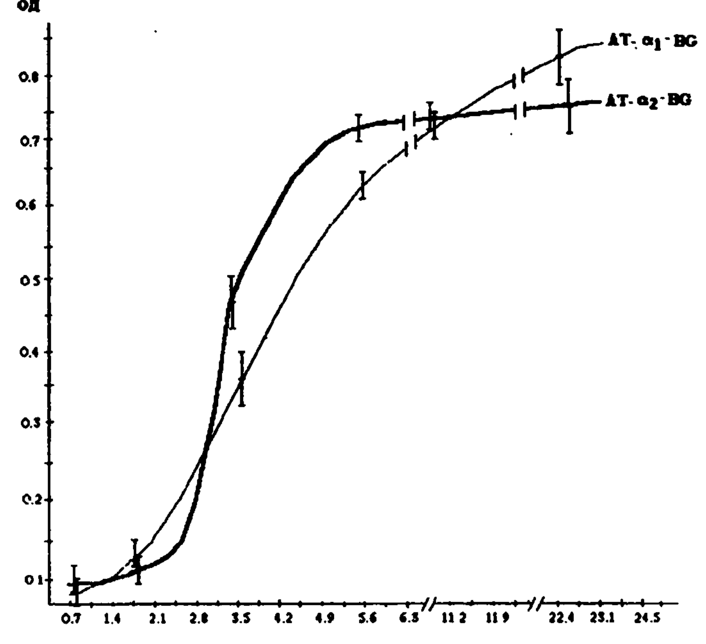


Рисунок 11. Калибровочные кривые иммуноферментного определения антител к α_2-BG и α_2-BG.

Типичные калибровочные кривые иммуноферментного анализа антител к GFAP и α_2-GP представлены на рис. 10, а антител к α_1-BG и α_2-BG на рис. 11.

Тестирование разработанных систем на "параллелизм", проведенное с помощью кратных разведений аутоантителосодержащих сывороток крови больных, позволяет получить кривые, параллельные стандартным. Результаты исследования точности, воспроизводимости и надежности иммуноферментных тест-систем определения ААТ к исследуемым антигенам представлены в таблицах 18-25, анализируя которые можно сделать вывод, что все они обладают необходимой точностью, надежностью и воспроизводимостью.

Таблица 18.

Точность и воспроизводимость калибровочной кривой иммуноферментного определения антител к GFAP

Концентрация AT-GFAP, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
0.9	10	0.078 - 0.134	0.1043	0.0188	18.02
1.8	10	0.092 - 0.148	0.1220	0.0182	19.91
3.6	10	0.102 - 0.167	0.1441	0.0181	12.82
7.2	10	0.112 - 0.201	0.1507	0.0256	17.58
14.4	10	0.192 - 0.256	0.2178	0.0201	9.22
28.8	10	0.789 - 0.847	0.8189	0.0185	2.25
57.6	10	1.091 - 1.169	1.1245	0.0258	2.29
115.2	10	1.096 - 1.232	1.1703	0.0411	3.15

Таблица 19.

Тест "возврата" в иммуноферментном определении антител к GFAP

Концентрация AT-GFAP, нг/мл	прибавляемое количество GFAP, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
6.4	6	5	0.168 - 0.183	0.1738	0.0058	3.32
	12	5	0.265 - 0.281	0.2738	0.0056	2.03
	45	5	0.821 -.0.834	0.8290	0.0049	0.59
	75	5	1.452 - 1.468	1.4600	0.0052	0.35

Таблица 20.

Точность и воспроизводимость калибровочной кривой иммуноферментного определения антител к α_2-GP

Концентрация AT к α_2-GP, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
0.9	10	0.018 - 0.052	0.0398	0.087	21.85
1.8	10	0.031 - 0.071	0.0463	0.0106	22.64
3.6	10	0.051 - 0.099	0.0694	0.0141	20.31
7.2	10	0.092 - 0.142	0.1124	0.0151	13.43
14.4	10	0.165 - 0.189	0.1779	0.0074	4.15
28.8	10	0.401 - 0.563	0.4932	0.0468	9.48
57.6	10	0.783 - 0.892	0.8393	0.0358	4.26
115.2	10	1.086 - 1.189	1.1462	0.0341	2.97

Таблица 21.

Тест "возврата" в иммуноферментном определении антител к α_2-GP

Концентрация АТ к α_2-GP, нг/мл	прибавляемое количество α_2-GP, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
7.2	7	5	0.219 - 0.239	0.2296	0.0073	3.16
	21	5	0.831 - 0.854	0.8436	0.0082	0.97
	49	5	1.148 - 1.162	1.1548	0.0048	0.42
	108	5	1.783 - 1.823	1.8016	0.0143	0.79

Таблица 22.

Точность и воспроизводимость калибровочной кривой иммуноферментного определения антител к α_1-BG

Концентрация АТ к α_1-BG, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
0.35	10	0.032 - 0.073	0.0553	0.0121	21.88
0.70	10	0.031 - 0.071	0.0811	0.0171	21.08
1.40	10	0.051 - 0.099	0.0974	0.0231	23.76
2.80	10	0.092 - 0.142	0.1703	0.0247	14.50
5.60	10	0.165 - 0.189	0.5531	0.0416	7.52
11.20	10	0.401 - 0.563	0.7526	0.0418	5.55
22.40	10	0.783 - 0.892	0.8338	0.0562	6.74

Таблица 23.

Тест "возврата" в иммуноферментном определении антител к α_1.BG

Концентрация АТ к α_1-BG, нг/мл	прибавляемое количество α_1-BG, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
2.8	0.35	5	0.184 - 0.196	0.1908	0.0050	2.62
	2.80	5	0.578 - 0.591	0.5854	0.0044	0.75
	8.40	5	0.765 - 0.783	0.7734	0.0064	0.83
	20.00	5	0.849 - 0.859	0.8550	0.0036	0.42

Таблица 24.

Точность и воспроизводимость калибровочной кривой иммуноферментного определения антител к α_2-BG

Концентрация АТ к α_2-BG, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
0.35	10	0.043 - 0.092	0.0711	0.0172	24.19
0.70	10	0.064 - 0.102	0.0864	0.0139	16.08
1.40	10	0.082 - 0.125	0.1020	0.0120	17.76
2.80	10	0.104 - 0.204	0.1603	0.0309	19.27
5.60	10	0.439 - 0.596	0.5292	0.0417	8.88
11.20	10	0.701 - 0.932	0.7804	0.0599	7.67
22.40	10	0.701 - 1.072	0.8216	0.1068	12.9

Таблица 25.

Тест "возврата" в иммуноферментном определении антител к α_2-BG

Концентрация АТ к α_2-BG, нг/мл	прибавляемое количество α_2-BG, нг/мл	число определений	доверительный интервал	средняя E_{425}	стандартное отклонение	К.В. %
2.8	0.35	5	0.191 - 0.206	0.1982	0.0049	2.4
	2.80	5	0.639 - 0.658	0.6484	0.0069	0.9
	8.40	5	0.776 - 0.791	0.7830	0.0054	0.6
	20.00	5	0.786 - 0.788	0.7782	0.0072	0.9

Используя разработанные иммуноферментные системы анализа ААТ к НСБ, мы провели их поиск в нормальной сыворотке крови человека и животных, а также в сыворотке крови и СМЖ больных с заболеваниями нервной системы и сыворотке крови экспериментальных животных с моделированным прорывом ГЭБ.

Прежде чем приступить к анализу результатов поиска ААТ к НСБ в биологических жидкостях больных, следует отметить, что в сыворотке крови здоровых людей ААТ к GFAP, α_2-GP, α_1-BG и α_2-BG, используя соответствующие варианты ELISA, с вышеуказанными параметрами предела чувствительности, обнаружить не удалось. ААТ к GFAP и α_2-GP не были найдены нами и в сыворотке крови крупного рогатого скота, свиньи, собаки и крысы.

Результаты иммуноферментного определения ААТ к НСБ в сыворотке крови больных представлены в таблицах 26 - 29.

Таблица 26.

Результаты определения антител к GFAP сыворотке крови больных.

Диагноз	Число проб	концентрация АТ к GFAP (нг/мл)									% положительных образцов
		0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25 6	51.2	102.4	> 102.4	
Непрерывнотекущая шизофрения	40										0
Приступообразно-прогредиентная шизофрения	40										0
Периодическая шизофрения	16										0
Алкогольная энцефалопатия	13										0
Критические состояния, обусловленные:											
а) фебрильной шизофренией	49	2	1	2		1		1		2	18
б) нейролепсией	42		2	1		1		2		2	19
в) острой алкогольной энцефалопати-ей	62	1	1	1	1	2					6
г)тяжелым алкогольным делирием	47	1	1	2	1						10
Болезнь Паркинсона	24										0
Боковой амиотрофический склероз	32										0
Острый полирадикулоневрит	32										0
Хронический	32										0

полирадикулоневрит											
Рассеян-ный склероз в фазе обостре-ния	18	1	1	1	1	1					22
Рассеянный склероз в фазе ремиссии	40										0
Сирингомиелия	8										0
Вирусный менингит	62	3	2	1							10
Инсульты:											
а)геморрагический	42	3	1	1	1						14
б) тромботический	63	3	1								6
Бактериальный менингит:											
а)гнойный	39		2	1	2	2					15
б)серозный	45	1	3	1							2
Энцефалит	34	1	2	2	1	1	3	1	1	2	32
Черепно-мозговая травма:											
а) открытая	25								2	9	32
б) закрытая	54						1	1	2	7	18
Опухоли головного мозга:											
а) астроци-тарные	4	1									25
б) олигодендроглиоцитарные	8		1								12
в) нейрональные	11										0
г) низкодифференцированные	10	1	1								20
Менингиома	8										0
Неврилеммома	5										0
Нейрофибросаркома	5										0
Критические состояния новорожденных детей, обусловленные нарушением мозгового кровообращения (НМК):											
а) НМК I ст.	28										0
б) НМК II ст.	34										0

в) НМК III ст.	40										0
Критические состояния, обусловленные нейротоксическим синдромом при:											
а) гриппе	31	1	2	1							13
б) кишечной инфекции	22	2									9
в) пневмонии	6		1								16
г) перитоните	21	1	1								9
д) панкреатите	31										0
Другие заболевания, не сопровождающиеся развитием выраженной нервио-психической симптоматики:											
а) перитонит	32										0
б) панкреатит	36										0
в) пневмония	62										0
г) колит	32										0
д) гастрит	32										0

Таблица 27.

Результаты определения антител к α_2-GP сыворотке крови больных.

Диагноз	Число проб	концентрация АТ к α_2-GP (нг/мл)									% положительных образцов
		0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25 6	51 2	102.4	> 102.4	
Непрерывно-теку-щая шизофрения	40										0
Приступообразно-прогредиентная шизофрения	40										0
Периодич. шизофрения	16										0
Инсульты:											
а) геморрагический	41		2	2		2					14
б) тромботический	64		1	2							4
Критические состояния, обусловленные:											
а)фебрильной шизофренией	49		1	4		1			1	2	19
б) острой	59		2	1	2	2				2	11

акогольной энцефалопатией											
г) тяжелым алкогольным делирием	47		2	2							8
Алкогольная энцефалопатия	13										0
Боковой амиорофический склероз	32										0
Острый полирадикулоневрит	32										0
Хроничес-кий полирадикулоневрит	32										0
Вирусный менингит	58		1	1	2	1					14
Рассеянный склероз в фазе ремиссии	37		2								5
Рассеянный склероз в фазе обострения	15		1	2	2						40
Болезнь Паркинсона	24										0
Бактериальный менингит:											
а)гнойный	42		2	1	2	2					17
б)серозный	38		3	1							10
Сирингомиелия	8										0
Энцефалит	30		1	3	2	1			1	2	43
Черепно-мозговая травма:											
а) открытая	25								2	9	32
б) закрытая	58						1	1	2	7	19
Опухоли головного мозга:											
а) астроцитарные	3										0
б) олигодендроглиоцитарные	5										0
в)	12										0

нейрональные											
г) низко-дифферен-цированные	15										0
Менингиома	8										0
Неврилеммома	5										0
Нейрофибросаркома	5										0
Критические состояния новорожденных детей, обусловленные нарушением мозгового кровообращения (НМК):											
а) НМК I ст.	28										0
б) НМК II ст.	34										0
в) НМК III ст.	35										0
Критические состояния, обусловленные нейротоксическим синдромом при:											
а) кишечной инф.	20										0
б) пневмонии	6		1								16
в) перитоните	19		1								5
г) гриппе	28		4	1							18
д) панкреатите	31										0
Другие заболевания, не сопровождающиеся развитием выраженной нервно-психической симптоматики:											
а) перитонит	32										0
б) панкреатит	36										0
в) пневмония	62										0
г) колит	32										0
д) гастрит	32										0

Таблица 28.

Результаты определения антител к α_1-BG сыворотке крови больных.

Диагноз	Число проб	концентрация АТ к α_1-BG (нг/мл)							% положительных образцов
		350	700	1400	2800	5600	11200	22400	
Непрерывно-текущая шизофрения	32								0

Приступообразно про-гредиентная шизофрения	32								0
Периодическая шизо-френия	16								0
Алкогольная энцефалопатия	13								0
Критические состояния, обусловленные:									
а) фебрильной шизофренией	19	2	2	1	1			1	36
б) острой акогольной энцефало-патией	27	1	3	2	1			2	26
в) нейролепсией	20		2	1	1	1		2	35
г) тяжелым алкогольным делирием	30	3	1	1	1				20
Болезнь Паркинсона	24								0
Боковой амиотрофи-ческий скле-роз	32								0
Острый полиради-кулоневрит	32								0
Хронический полирадикулоневрит	32								0
Рассеянный склероз в фазе обострения	17	1	2	2					29
Рассеянный склероз в фазе ремиссии	41								0
Сирингомиелия	8								0
Инсульты:									
а) геморрагический	16		2	1	3	1			43
б) тромботический	23	1	1	1	1	1			22
Бактериальный менингит:									
а) гнойный	17		6	1	1		1	2	41

б) серозный	3	3	1	2					18
Вирусный менингит	33	2	1	1		1	1	2	24
Энцефалит	21			2	1	1	2	3	42
Опухоли головного мозга:									
а) астроцитарные	6	1	1						33
б) нейрональные	11								0
в) олигодендро-глиоцитарные	6	1							16
г) низкодиф-ференцирован-ные	12	2							18
Черепно-мозговая травма:									
а) открытая	24						2	6	33
б) закрытая	52					6	1	3	19
Менингно-ма	5								0
Неврилеммома	5								0
Нейрофибросар-кома	5								0
Критические состояния ноаорожденных детей, обусловленные нарушением мозгового кровообращения (НМК):									
а) НМК I ст.	33								0
б) НМК II ст.	29								0
в) НМК III ст.	36								0
Критические состояния, обусловленные нейротоксическим синдромом при:									
а) гриппе	23	1	2						13
б) кишечной инфекции	22	1	1						9
в) пневмонии	7	1							28
г) перитоните	19		1	1	2	1			26
д) панкреатите	8	1	1						25
Другие заболевания, не сопровождающиеся развитием выраженной нервно-психи-ческой симптоматики:									
а) перитонит	32								0
б) панкреатит	36								0
в) пневмония	62								0
г) колит	32								0
д) гастрит	32								0

Таблица 29.

Результаты определения антител к α_2-BG сыворотке крови больных.

Диагноз	Число проб	концентрация АТ к α_2-BG (нг/мл)							% положительных образцов
		350	700	1400	2800	5600	11200	22400	
Непрерывно-текущая шизофрения	32								0
Приступообразно-прогредиентная шизофрения	32								0
Периодическая шизофрения	16								0
Алкогольная энцефалопатия	13								0
Критические состояния, обусловленные:									
а) фебрильной шизофренией	21	2	3		1		1	2	42
б) острой алкогольной энцефалопатией	32		2	1	2				15
в) нейролепсией	23		2	2	1	1	1	1	34
г) тяжелым алкоголь-ным делирием	31	3	1	1	1				19
Боковой амиотофический склероз	32								0
Острый полирадикулоневрит	32								0
Хронический полирадикулоневрит	32								0
Сирингомие-лия	8								0
Болезнь Паркинсона	24								0
Рассеянный склероз в фазе обострения	18	1	1	1					16

Рассеянный склероз в фазе ремиссии	41	1							2
Инсульты:									
а) геморрагический	17	1	2	1		2			35
б) тромботический	26	1	1	2	2	1			27
Бактериальный менингит:									
а) гнойный	14		1	1	1		1	2	43
б) серозный	29	2	1	1					14
Вирусный менингит	24	1	2	1	2	1		2	37
Энцефалит	23		2	1	1	1	1	3	39
Черепно-мозговая травма:									
а) открытая	26					1	2	6	34
б) закрытая	46								18
Опухоли головного мозга:									
а) астроцитарные	7	1							14
б) олигодендроглиоцитарные	5	2							40
в) нейрональные	10								0
г) низкодифференцированные	12	2							20
Менингиома	5								0
Неврилеммома	5								0
Нейрофибросаркома	5								0
Критические состояния новорожденных детей, обусловленные нарушением мозгового кровообращения (НМК):									
а) НМК I ст.	27								0
б) НМК II ст.	28								0
в) НМК III ст.	35								0
Критические состояния, обусловленные нейротоксическим синдромом при:									
а) гриппе	30	2	2						13
б) кишечной инфекции	19	1							5
в) пневмонии	7	1			1				28
г) перитоните	19		2	1	1	1			26
д) панкреатите	9	2	1						33

Другие заболевания, не сопровождающиеся развитием выраженной нервно-психической симптоматики:									
а) перитонит	32								0
б) панкреатит	36								0
в) пневмония	62								0
г) колит	32								0
д) гастрит	32								0

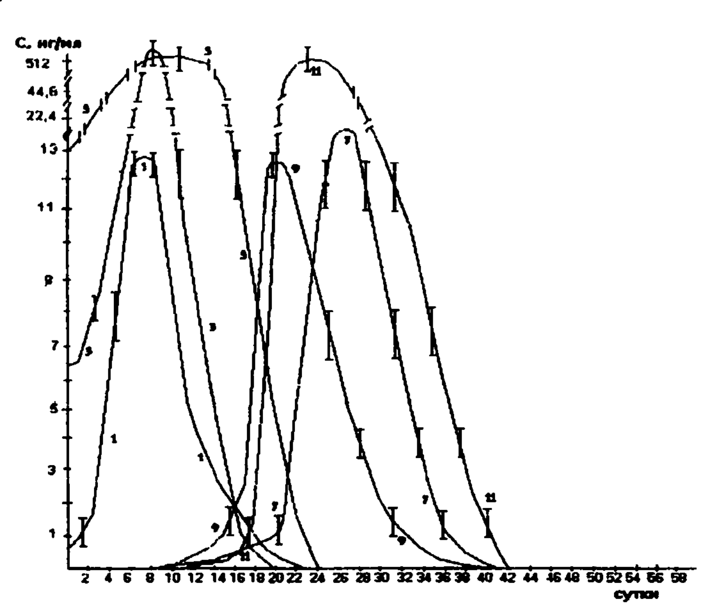
Здесь необходимо отметить, что иммуноферментному анализу мы подвергали образцы сыворотки крови, в которых не были обнаружены изучаемые НСБ. Факт присутствия ААТ к GFAP, α_2-GP, α_1-BG и α_2-BG выявлен нами при критических состояниях, обусловленных психическими заболеваниями (от 18 до 42 %), рассеянном склерозе в фазе обострения (от 16 до 40 %), инсультах (от 14 до 43 %), менингите (от 15 до 43 %), энцефалите (от 32 до 43 %), астроцитарных (от 14 до 33 %), олигодендроглиальных (от 18 до 20 %) опухолях головного мозга, а также при критических состояниях, обусловленных нейротоксическим синдромом при гриппе (от 13 до 18 %), кишечной инфекции (от 5 до 19 %), пневмонии (от 16 до 28 %), перитоните и панкреатите (от 5 до 33 %). Наличие в одной части коллекции образцов изучаемых сывороток крови НСБ, а в другой ААТ к ним свидетельствует о том, что их забор от больных был проведен в различные периоды от начала заболевания.

На следующем этапе заболевания была изучена динамика появления НСБ и ААТ к ним в сыворотке крови больных, находящихся в критическом состоянии, обусловленном тяжелыми осложнениями проводимой психофармакотерапии, энцефалитом и открытой черепно-мозговой травмой.

Результаты этих исследований представлены на рис. 12 и 13, из которых видно, что практически у всех больных к моменту поступления в психореанимационное отделение определялся прорыв ГЭБ и элиминация НСБ в кровь. Их уровни стремительно росли, достигая максимума к 5-8 дню от момента развития критического состояния. Параллельно с 7-10 дня в сыворотке крови начинали определяться ААТ к исследуемым НСБ, концентрация которых экспоненциально увеличивалась до 102-256 нг/мл к 19-22 суткам. К нормальным количественным

показателям уровни НСБ возвращались к 16-22 суткам, а ААТ переставали обнаруживаться в сыворотке крови к 32-46 суткам от момента развития критического состояния. Важно отметить, что образование ААТ к α_1-BG и α_2-BG происходит в том случае, когда концентрация антигена в сыворотке крови превышала 1.6 нг/мл, а для α_2-GP и GFAP составляла 32 нг/мл.

Сопоставляя количественные характеристики НСБ и ААТ к ним в сыворотке крови со стадийностью и тяжестью течения заболеваний, сопровождающихся массивным прорывом ГЭБ приходится на 5-12 сутки от начала развития критического состояния. Именно в этот момент в сыворотке крови обнаруживалась максимальная концентрация НСБ и начинали определяться ААТ к ним.



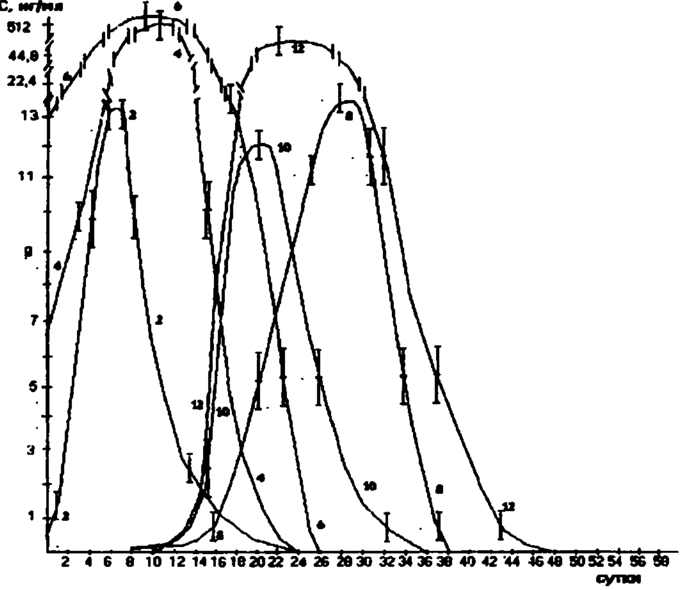


Рисунок 12. Графическое изображение типичной зависимости концентраций НСБ и антител к ним от времени после начала развития критического состояния, обусловленного тяжелой нейролепсией, энцефалитом и открытой черепно-мозговой травмой.

По оси абсцисс - время после начала развития критического состояния.
По оси ординат - концентрация НСБ и антител к ним (нг/мл).

А. Графическое изображение зависимости при критическом состоянии, обусловленном тяжелой нейролепсией.

1 - кривая для α_1-BG 9 - кривая для AT к α_1-BG
2 - кривая для α_2-BG 10 - кривая для AT к α_2-BG

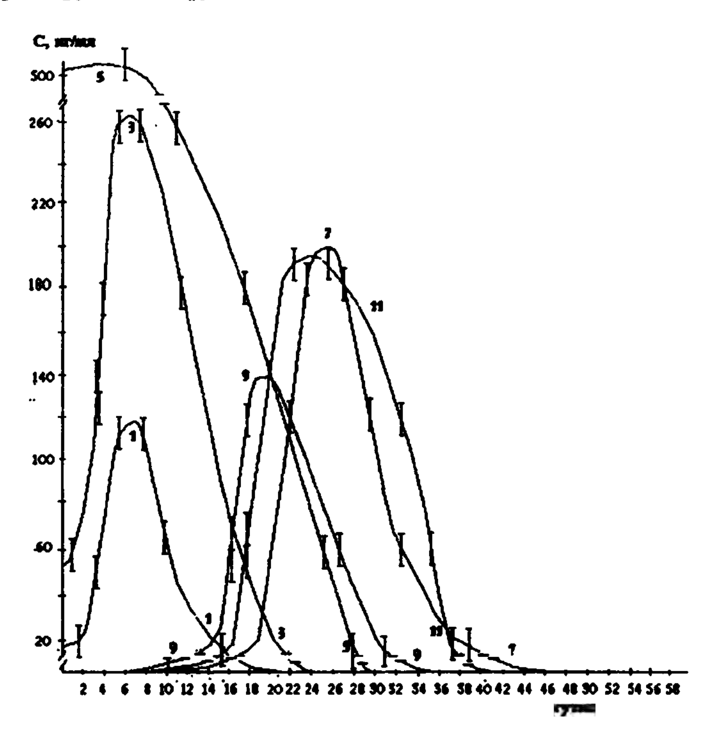
В. Графическое изображение зависимости при критическом состоянии, обусловленном энцефалитом.

3 - кривая для α_1-BG 7 - кривая для AT к α_1-BG
4 - кривая для α_2-BG 8 - кривая для AT к α_2-BG

С. Графическое изображение зависимости при открытой черепно-мозговой травме.

5 - кривая для α_1-BG 11 - кривая для AT к α_1-BG
6 - кривая для α_2-BG 12 - кривая для AT к α_2-BG

Интенсивное появление ААТ с максимумом, приходящимся на 19-26 сутки, косвенно свидетельствовало о восстановлении барьерной функции ГЭБ (для молекул с молекулярной массой выше 50 kD) и предвещало благоприятный выход больиого из критического состояния. Напротив, отсутствие ААТ в сыворотке крови к 10 суткам, сопровождающиеся параллельным нарастанием уровня самих НСБ косвенно указывало на отсутствие восстановления нормальиой функции ГЭБ и продолжающийся прорыв соответствующих веществ, как в направлении мозг-кровь, так и обратно, прогнозируя тем самым неблагоприятный исход. В последнем случае при иммуноферментном скрининге ААТ к НСБ мы обнаружили их в СМЖ, подтвердив тем самым существовавшую гипотезу о забросе ААТ из крови в ткань мозга при нарушенной функции ГЭБ.



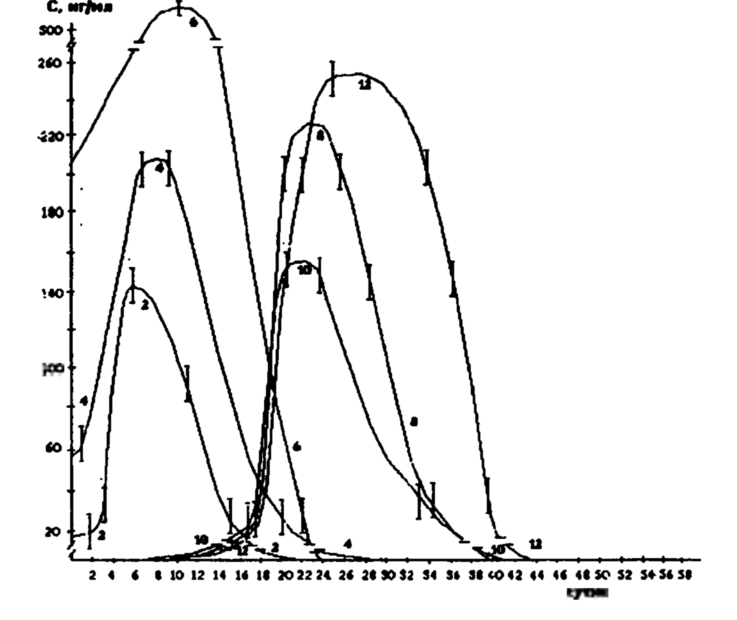


Рисунок 13. Графическое изображение типичной зависимости концентраций НСБ и антител к ним от времени после начала развития критического состояния, обусловленного тяжелой нейролепсией, энцефалитом и открытой черепно-мозговой травмой.

По оси абсцисс - время после начала развития критического состояния.

По оси ординат - концентрация НСБ и антител к ним (нг/мл).

А. Графическое изображение зависимости при критическом состоянии, обусловленном тяжелой нейролепсией.

1 - кривая для GFAP 9 - кривая для AT к GFAP

2 - кривая для α_2-GP 10 - кривая для AT к α_2-GP

В. Графическое изображение зависимости при критическом состоянии, обусловленном энцефалитом.

3 - кривая для GFAP 7 - кривая для AT к GFAP

4 - кривая для α_2-GP 8 - кривая для AT к α_2-GP

С. Графическое изображение зависимости при открытой черепно-мозговой травме.

5 - кривая для GFAP 11 - кривая для AT к GFAP

6 - кривая для α_2-GP 12 - кривая для AT к α_2-GP

Элиминацию ААТ в СМЖ мы выявляли у 18 из 21 (86 %) пациентов, находящихся в критическом состоянии, обусловленном тяжелыми осложнениями проводимой психофармакотерапии, фебрильной шизофренией, энцефалитом и открытой черепно-мозговой травмой, 15 из них (83 %) впоследствие погибли при явлениях разной степени отека мозга.

Таким образом, иммуноферментный скрининг ААТ в сыворотке крови позволяет не только адекватно тестировать стадию и степень тяжести соотвествующего патологического процесса. Совместное использование иммунохимических подходов в количественном анализе изучаемых НСБ и ААТ к ним может быть рекомендовано в качестве дополнительных тестов при дифференциальиой диагностике и контроля за эффективностью проводимой терапии целого ряда нервных и психических заболеваний, позволяющих объективио оценивать проницаемость ГЭБ как в направлении кровь-мозг, так и обратно.

Иммуноферментный анализ антител к α_1-BG, α_2 -BG, α_2-GP и GFAP в экстрактах из ткани мозга больиых.

Количественное исследование ААТ к вышеназванным НСБ имело одну цель - подтвердить факт прорыва ими ГЭБ и попадания в ткань мозга. Для чего ткань мозга, взятую при патологоанатомических вскрытиях, отмывали путем интенсивиой перфузии физиологическим раствором в течение 24 часов, при 4° С, гомогенизировали и приготавливали экстракт. Нами были исследованы экстракты из ткани мозга 22 погибших людей, в патогенезе заболевания которых, наряду с выраженной полиорганной патологией, общей интоксикацией, отеком мозга, также назывался массивный прорыв ГЭБ НСБ, а также 60 человек умерших от заболеваний, не сопровождающихся поражением нервной системы. ААТ к НСБ были выявлены только в 18 образцах экстрактов 1 группы, причем ААТ к α_1-BG и α_2-BG определялись в концентрациях от 1.4 до 44.8 нг/мл, а ААТ к α_2-GP и GFAP - в количестве от 6.4 до 102.4 нг/мл. Попытка исследовать локализацию ААТ в ткани мозга методом непрямой

иммунофлюоресценции к успеху не привела из-за чрезвычайно низких уровней концентраций изучаемых молекул.

Несмотря на положительные результаты, позволившие обнаружить ААТ к НСБ в экстрактах из ткани мозга больных, у нас не было полной уверенности в том, что попадание исследуемых биологических молекул в ткань мозга произошли при жизни больных, а не являются следствием артефактов, возникших в процессе работы с постмортальным материалом, прежде всего, из-за пропитывания компонентами сыворотки крови тканей, окружающих мельчайшие кровеносные сосуды мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отрицательные результаты, полученные при исследовании α_1-BG и α_2-BG в биологических жидкостях человека, побудили нас к разработке ДИФАИХ варианта, обладающего более высокой чувствительностью, принцип которого предложен R. Yamamoto et al. (1981). Чувствительность ДИФАИХ варианта удалось повысить до 50 пг/мл. Факторами способствующими этому на наш взгляд явились:

1) концентрирующий эффект хроматографии;

2) использование F(ab) и $F(ab)_2$-фрагментов антител в процессе приготовления иммуноадсорбционной колонки, что позволяет увеличить плотность связывающих антиген (роль антигена в данном случае играет IgG кролика) идиотипов.

Высокочувствительный и специфичный метод был апробирован нами в процессе поиска α_1-BG и α_2-BG в биологических жидкостях здоровых людей и больных нервными и психическими заболеваниями. Основными отправными предпосылками подобного поиска явилось: обнаружение S-100, 14-3-2, 14-3-3, α_2-GP в сыворотке крови больных глиальными опухолями), некоторыми нервными и психическими заболеваниями, а также данные электронно-микроскопических исследований, касающихся строения мозговых капилляров и их контактов с глиальными клетками, на основании которых некоторые исследователи делают заключение о теснейшей

взаимосвязи между клетками эндотелия капилляров, с одной стороны, и клетками, производными спонгиобластов (астроцитами и олигодендроглиоцитами) - с другой. И если 1 группа результатов всего лишь эмпирические факты, свидетельствующие о прорыве ГЭБ НСБ, показывающие наличие феномена их элиминации в кровь при целом ряде патологических состояний, то 2 группа данных позволяет подвести под них своеобразную теоретическую концепцию. Учитывая тот факт, что ГЭБ, по современным представлениям, является образованием, состоящим из 5 слоев, 3 из них образованы за счет трехслойной мембраны эндотелиоцита, а 2 других - 2 мембранными слоями астроцита, имеются все основания предполагать, что специфические вещества именно астроцитов получают видимые преимущества при маркировании нарушения проницаемости ГЭБ.

Прежде чем приступить к анализу полученных при скрининге α_1-BG и α_2-BG в биологических жидкостях больных результатов следует отметить, что исследуемые НСБ не были выявлены нами в сыворотке крови здоровых доноров (1025 человек), хотя предел чувствительности ДИФАИХ составил 50 пг/мл. Этот факт позволяет сделать вывод, что на этом количественном уровне нормальный ГЭБ не проницаем для α_1-BG и α_2-BG. Поиск исследуемых антигенов в сыворотке крови больных нервными психическими заболеваниями, а также опухолями и травмами головного мозга позволил обнаружить эффект элиминации в кровь α_1-BG и α_2-BG в основном при тех нозологических формах, в патогенезе которых одно из важных мест занимает нарушение целостности ГЭБ. Полученные результаты подтверждают концепцию М. Бредбери (1983) о трех основных направлениях в механизмах нарушения функции ГЭБ при различных заболеваниях. Так, его прорыв при гипертоксической шизофрении, острой алкогольной энцефалопатии, тяжелых осложнениях проводимой психофармакотерапии следует связать с поражением мембранных структур эндотелиоцитов и астроцитов при воздействии на них токсических продуктов метаболизма клеток. Хотя прорыв ГЭБ НСБ в направлении мозг-кровь при этих заболеваниях обнаружен нами впервые, в литературе имеются разнообразные гипотезы и

экспериментальные сообщения по поводу его проницаемости при интоксикациях организма. Так наличие отчетливых морфологических изменений при нарушении детоксицирующей роли печени впервые отметил A.V. Zamorra et al. (1973), который показал наличие отека, вакуолизацию конечных разветвлений астроцитарных отростков при экспериментальном выключении печени крыс из кровотока. Несколько позднее H. Laursen et al. (1977) высказали предположение о преходящем нарушении барьериой функции ГЭБ для белков сыворотки крови в процессе нарушения детоксицирующей деятельности печени при некоторых заболеваниях человека. Таким образом, обнаружение феномена прорыва в кровь НСБ при заболеваниях, характеризующихся выраженной полиорганной патологией, является стройным продолжением теоретических концепций, в основе которых лежит патогенное воздействие токсических метаболитов клеток организммаа на клеточные структуры мозга в целом и на ГЭБ в частности.

Нарушение резистентности, выявленное при инсультах, острых нарушениях мозгового кровообращения у новорожденных детей можно связать с непосредственным влиянием на ультраструктуру ГЭБ гипоксии и ишемии. Морфологические изменения прн этом, как показали исследования A.W. Drown et al. (1972), Twiss J.L. et al. (1993), Shmidt-Kastner R. et al. (1993), Nishino A. et al. (1994), Schroeter M. et al. (1995) в основном касаются эндотелиоцитов, проявляясь в образовании в них микровакуолей, набуханий митохондрий и эндоплазматического ретикулума астроцитов, которые, набухая, могут значительным образом деформировать межэндотелиальные контакты, способствуя тем самым элиминации некоторых белковых веществ мозга (например, НСБ) через барьер в кровь.

С поражающим воздействием продуктов жизнедеятельности вирусов и бактерий на эндотелиоциты и астроциты связывают нарушение резистентности ГЭБ при менингитах и энцефалитах (D. Dahl et al., 1982). Как справедливо указывают эти авторы, эндотоксины бактерий и вирусов стимулируют образование антител, которые, в свою очередь, фиксируясь с соответствующим токсином на мембране эндотелиоцитов капилляров мозга, при

посредстве комплемента, вызывают воспаление по аллергическому типу. При этом происходит открытие плотных межэндотелиальных контактов и резкое набухание отростков астроцитов, что позволяет белковым веществам преодолевать нарушенный барьер. Использование астроцитарных и олигодендроглиальных маркеров позволяет осуществить раннюю диагностику нарушений барьерной функции ГЭБ и, по нашим данным, может иметь определенное значение в дифференциальной диагностике менингитов и энцефалитов.

Особый случай представляет исследование проницаемости ГЭБ при травмах и опухолях головного мозга. На наш взгляд, правомочно мнение D. Long (1970), Warich M. (1995) об отсутствии ГЭБ в области травмы или опухоли. Об этом свидетельствуют чрезвычайно высокие концентрации исследуемых антигенов в сыворотке крови непосредственно в момент травмы или на высоте прогрессирования опухоли и спад их уровня в отдаленном посттравматическом или постоперационном периодах. И если анализ НСБ имеет при травматическом поражении характер вспомогательного теста, позволяющего установить надежный мониторинг за течением посттравматического периода и, в частности, за восстановлением функции ГЭБ, то иммунохимическое определение исследуемых антигенов в сыворотке крови больных с опухолями может иметь, по-видимому, самостоятельное диагностическое значение. Учитывая тот факт, что сывороточная диагностика опухолей головного мозга разработана только для GFAP, S-100 внедрение в лабораторную практику новых маркеров опухолей глиального происхождения значительно усилит диагностическую ценность этого направления. При маркировании астроцитом диагностическая ценность α_1-BG и α_2-BG не уступает GFAP и S-100, а в диагностике олигодендроглиом и мультиформных глиобластом даже превосходит их. Механизм элиминации НСБ в кровь при травме и опухолях головного мозга в нашем случае одинаков - деструкция ткани мозга и прямой прорыв его компонентов в кровь. Концентрация НСБ в этом случае определяется масштабами деструкции. Преимущественное появление α_1-BG в сыворотке крови больных астроцитомами и α_2-

BG - в биологических жидкостях больных с олигодендроглиомами, по-видимому, определяется морфологическим строением опухоли.

Обобщая эти результаты следует сделать вывод о том, что нарушение собственно барьерной функции ГЭБ при тех или иных заболеваниях происходит в результате реализации, по крайней мере, 3 патогенетических механизмов. Среди них:

1) повреждение мембранных структур астроцитов и эндотелиоцитов как токсическими продуктами метаболизма клеток организма и эндотоксинами бактерий и вирусов. Примером таких вариантов нарушения функции ГЭБ может быть его поражение при фебрильной шизофрении, острой алкогольной энцефалопатии, энцефалитах и менингитах, А также тяжелых форм других заболеваний, в течение которых может развиться массивный нейротоксический синдром (мы наблюдали при перитоните, панкреатите, гриппе и т.д.).

2) повреждение мембранных структур клеток, формирующих ГЭБ в результате ишемии и последующей гипоксии, проявляющейся расширением плотных межэндотелиальных контактов, отеком и набуханием отростков астроцитов. Такой механизм имеет нарушение деятельности ГЭБ при инсультах, остром нарушении мозгового кровообращения новорожденных детей и т.п.

3) травматическое поражение ткани мозга в процессе собственно черепно-мозговых травм или опухолей, когда повреждающим действием обладают неконтролируемо делящиеся опухолевые клетки.

Естественно, что указанные механизмы практически никогда не действуют обособленно, за исключением, пожалуй, черепно-мозговых травм. В процессе развития практически всех этих заболеваний имеет место параллельное включение нескольких - 2, а иногда и 3 механизмов нарушения функции ГЭБ. Так, например, развитие опухоли головного мозга патофизиологически может сопровождаться воздействием на ГЭБ как токсических продуктов его метаболизма, так и влиянием ишемизации клеток, окружающих опухоль, а также непосредственной травматизацией ткани мозга увеличивающейся в объеме опухолевой тканью.

Использование НСБ в качестве диагностических маркеров некоторых заболеваний, сопровождающихся нарушением функции ГЭБ - это только одна сторона их практического применения. Результаты, показавшие четкую корреляцию между концентрацией исследуемых антигенов и тяжестью течения заболевания позволили внедрить в клиническую практику иммуноферментный метод их определения в качестве тестов мониторингового наблюдения за течением заболевания и контроля за эффективностью проводимой терапии.

Прорыв α_1-BG и α_2-BG в кровь приводил к контакту этих белков с иммунокомпетентными клетками. В результате подобного взаимодействия, из-за отсутствия толерантности иммунная система реагировала на прорыв аутоантигенов появлением активных клонов В-лимфоцитов, продуцирующих ААТ. Регистрация ААТ к α_1-BG и α_2-BG стала возможной после разработки высокочувствительного ДИФАИХ определения, позволяющего надежно и воспроизводимо определять исследуемые ААТ в биологических жидкостях в количестве до 350 пг/мл. С помощью этого метода ААТ к α_1-BG и α_2-BG были выявлены в сыворотке крови больных практически теми же заболеваниями, при которых обнаруживалась элиминация в кровь соответствующих антигенов. Особенно интересно отметить, что регистрируемый гуморальный ответ наблюдался только в том случае, если концентрация исследуемых НСБ в сыворотке крови превышала 1.6 нг/мл, при этом пик концентрации антигена приходился на 5-8 сутки, а максимум ААТ определялся на 19-22 сутки. Если проанализировать данные, представленные на рис. 12, то не трудно видеть, что в период с 8 по 21 день в сыворотке крови больных определяются как α_1-BG, α_2-BG, так и ААТ к ним. Данный феномен, по-видимому, обусловлен растворимостью антиген-аутоантительных комплексов в плазме и регистрацией компонентов этого комплекса в иммуноферментном анализе. Как известно, феномен появления в сыворотке крови больных некоторыми нервными и психическими заболеваниями ААТ к антигенам мозга отмечался большим количеством исследователей. При анализе этих работ видно, что все они описывают обнаружение ААТ к суммарной фракции НСБ, не указывая на

индивидуальную природу компонентов. В то же время успешно развивается направление, базирующееся на анализе в биологических жидкостях специфических ААТ к тому или иному НСБ. Данный подход не только позволяет указать на нарушение целостности ГЭБ для белковых веществ клеток мозга, но и локализовать патологический процесс, тем самым значительно повысив качество диагностики. Таким образом, иммуноферментный анализ ААТ к α_1-BG и α_2-BG может быть удачно применен в диагностических целях. Однако если сравнить чувствительность подобной диагностики с диагностикой на основе определения антигенов, то информативность антигенного варианта значительно выше. Указанная прецизионность достигается за счет определения исследуемых НСБ в концентрации ниже 1.6 нг/мл, то есть тех уровней, которые не приводят к образованию ААТ.

Если сравнивать между собой диагностическую ценность маркирования нарушений проницаемости ГЭБ при помощи GFAP, α_2-GP, α_1-BG, α_2-BG, то отчетливо прослеживается преимущество α_1-BG и α_2-BG в диагностике, контроля за эффективностью лечения критических состояний, обусловленных фебрильной шизофренией, острой алкогольной энцефалопатией, тяжелыми осложнениями проводимой психофармакотерапии, тяжелым алкогольным делирием, нарушением мозгового кровообращения (I-II степеней), а также, в особенности энцефалитов, менингитов и инсультов. Роль α_2-GP в диагностике астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей головного мозга и фазы обострения рассеянного склероза. Здесь же следует отметить, что место каждого НСБ в диагностике прорыва ГЭБ при том или ином заболевании определяется, по-видимому, 2 основными факторами:

1) патогенетическим механизмом нарушения собственно барьерной функции ГЭБ;

2) структурой применяемых для маркирования этих нарушений НСБ.

Как уже отмечалось выше, поражение ГЭБ при фебрильной шизофрении, острой алкогольной энцефалопатии, тяжелых осложнениях проводимой психофармакотерапии, энцефалитах и менингитах обусловлено повреждением мембранных структур

астроцитов и эндотелиоцитов продуктами метаболизма клеток или же экзо- и эндотоксинами бактерий и вирусов. Такой механизм чаще всего не приводит к грубым структурным повреждениях ГЭБ и проявляется в функциональных (по-видимому, конформационных) изменениях белковых слоев мембран астроцитов, олигодендроглиоцитов и эндотелиоцитов.

Всвязи с этим, в качестве маркеров подобных изменений получают преимущества те компоненты клеток, которые обладают свойством растворяться в липидах, к классу именно таких веществ следует отнести гидрофобные белки. На наш взгляд, именно высокое содержание в структуре α_1-BG и α_2-BG, GFAP ароматических аминокислот и образованных ими гидрофобных доменов обуславливают свойства этих антигенов проходить через незначительно нарушенные мембраны клеток, формирующих ГЭБ. В то же время частоты появления в сыворотке крови α_2-GP, в структуре которого значительно меньше гидрофобных аминокислот, а, следовательно, и соответствующих доменов, почти в 3 раза ниже, хотя размеры его молекулы одинаковы с GFAP и почти в 2 раза меньше чем α_1-BG и α_2-BG. Другой механизм появления НСБ в сыворотке крови отмечается при опухолях и травмах головного мозга, в процессе которых наблюдается грубый структурный дефект ГЭБ, иначе говоря, полное его отсутствие на участке локализации патологического процесса или повреждения. В таких случаях появление НСБ в крови определяется, прежде всего, количественным уровнем каждого из них в пораженных клетках ЦНС.

Подводя итог иммуноферментному анализу исследуемых НСБ в сыворотке крови больных, следует сделать вывод о том, что комплексный иммуноферментный скрининг α_1-BG, α_2-BG, α_2-GP и GFAP, может быть использован как дополнительный диагностический метод, позволяющий оценивать функцию ГЭБ при целом ряде нервных и психических заболеваний. Среди них гипертоксическая шизофрения, острая алкогольная энцефалопатия, тяжелые осложнения проводимой психофармакотерапии, острые нарушения мозгового кровообращения у новорожденных детей, инсульты, энцефалиты и менингиты.

Представив себе место антител к НСБ в патогенезе развития заболеваний, сопровождающихся нарушением проницаемости ГЭБ, нами был проведен поиск антител к исследуемым НСБ в сыворотке крови и ликворе больных. Для чего были разработаны иммуноферментные системы их анализа с пределом чувствительности 0.8 и 0.9 нг/мл для антител к GFAP и α_2-GP и 0.35 нг/мл для антител к α_1-BG и α_2-BG, обладающие необходимой точностью, надежностью и воспроизводимостью.

Прежде чем приступить к обсуждению полученных в процессе поиска результатов, следует отметить, что антитела к вышеуказанным антигенам не были обнаружены в биологических жидкостях здоровых людей, а также больных с заболеваниями, не сопровождающимися прорывом ГЭБ для НСБ. Феномен аутоантителообразования к α_1-BG, α_2-BG, α_2-GP и GFAP был выявлен нами при критических состояниях, обусловленных психическими заболеваниями (от 18 до 42 %), рассеянным склерозом в фазе обострения (от 16 до 40 %), инсультах (от 14 до 33 %), а также при критических состояниях, обусловленных нейротоксическим синдромом при гриппе, кишечной инфекции, пневмонии, перитоните, панкреатите (от 5 до 33 %). Нет сомнений в том, что при некоторых нозологических формах обнаружение антител к НСБ не дает оснований считать эти заболевания аутоиммунными и предполагать возможную агрессию в мозг. Однако всегда выявление антител позволяет сделать заключение об имевшем ранее прорыве в кровь соответствующих НСБ. Показательно, на наш взгляд, комплексное исследование уровней НСБ и антител к ним в качестве тонкого инструмента для объективного контроля не только за проницаемостью ГЭБ и выраженностью аутоиммунных процессов в организме, на и за эффектом своеобразного ускользания антител в мозг. Так, отсутствие антител к НСБ к 10-12 суткам от момента обнаружения в крови соответствующих НСБ на фоне не снижающейся их концентрации, дает основания для диагностической люмбальной пункции в целях выявления прорыва антител через ГЭБ. В наших исследованиях, таким образом, был выявлен прорыв антител в направлении кровь-мозг у 18 из 21 больного (86 %), находящихся в критическом состоянии, обусловленном фебрильной

шизофренией, тяжелой нейролепсией, энцефалитом и открытой черепно-мозговой травмой. Среди причин отсутствия антигенов в ликворе 3 больных, несмотря на отсутствие их в сыворотке крови на 12 сутки жизни после элиминации в кровь НСБ, следует значительное угнетение систем иммунного ответа, возникшее, вероятнее всего, за счет длительного действия высоких доз нейролептиков, или блок иммунной системы в ответ на высокие концентрации НСБ.

Таким образом, комплексный иммуноферментный скрининг НСБ и антител к ним может быть рекомендован для использования в практическом здравоохранении в качестве дополнительных иммунохимических тестов при диагностике и контроле за эффективностью проводимой терапии нервных и психических заболеваний, сопровождающихся прорывом ГЭБ, позволяя объективно оценить его проницаемость как в направлении кровь-мозг, так и обратно.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я. - Неотложная помощь в психиатрии - М., Медицина - 1968 - 189 с.
2. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. - Фармакотерапия психических заболеваний. - М., Медицина - 1974 - 470 с.
3. Банщиков В.М., Короленко Ц.П. - Алкоголизм и алкогольные психозы - М., Медицина - 1968 - 256 с.
4. Березин В.А., Белик Я.В. - Специфические белки нервной ткани. - М. - 1990.
5. Галант И.Б. - Об истинной природе фебрильной шизофрении - ЖНиП им.Корсакова С.С. - М. - 1963 - т.63 (10) - С. 303-305.
6. Иванец Н.Н. - Алкогольные психозы (систематика, клиника, дифференциальной диагноз, прогноз, судебно-психиатрическое значение) - Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М. - 1975. - 39 с.
7. Корсаков С.С. - Курс психиатрии. - М. -1901 - 1113 с.
8. Крафт-Эбинг. - Учебник психиатрии. - С.-Петербург - 1897 - 889 с.
9. Крепелин Э. - Учебник психиатрии. / Клиническая психиатрия. - М. - 1912 - 478 с.
10. Морковкин В.М., Кекелидзе З.И. - Неотложная помощь в психиатрии. ЖНиП им.Корсакова С.С. - 1987 - т. 87 - вып. 2 - С. 271-274.
11. Морозов Г.В. - Неотложная помощь в психиатрии - В кн.: Проблемы неотложной психиатрии. - М. - 1985 - С. 3-5.
12. Неговский В.А. - Очерки по реаниматологии. - М., Медицина - 1986 - 254 с.
13. Осипов В.П. - Курс общего учения о душевных заболеваниях. - Берлин - 1923 - 838 с.
14. Руководство по общей и клинической трансфузиологии / Под редакцией Б.В.Петровского. - М., Медицина - 1979 - 319 с.
15. Ромасенко В.А.- Гипертоксическая шизофрения. - М., Медицина - 1967. - 240 с.
16. Смулевич А.Б. - Нервно-психические осложнения, возникающие при лечении больных шизофренией нейролептическими средствами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М. - 1961 - 18 с.

17. Тиганов А.С. - Фебрильная шизофрения. - М., Медицина - 1982 - 127 с.
18. Чуркин Е.А. - Лечение алкогольного делирия с соматогенными дебютами. В кн.: Вопросы клиники, диагностики и профилактики алкоголизма и наркомании. Материалы 1У Всесоюзной наркологической конференции. - Кривой Рог - 1983 - С. 129-132.
19. Чехонин В.П., Лиджиева Р.Ц., Коротеева Е.А. и др. - Роль глиоспецифических антигенов в диагностике нервно-психических заболеваний (обзор). - ЖНиП им. Корсакова С.С. - 1990 - вып, 6 - С. 138-147.
20. Штарк М.Б. - Мозгоспецифические белки (антигены) нервной ткани и функции нейрона. - 1985 - С. 313.
21. Шутеу Ю., Бендилэ Т., Кафрицэ А., Букур А.И., Кындя В. - Шок - Бухарест - 1981 - 425 с.
22. Цыганков Б.Д. - Влияние злокачественного нейролептического синдрома на течение приступов шизофрении. В кн.: Проблемы неотложной психиатрии. - М. - 1985. - С. 167-170.
23. Adinolfi M. - The development of the human Blood-CSF-Brain Barrier. - Dev. Med. Child. Neurol. - 1985 - v. 27 - p. 532-537.
24. Bock E. - Nervous system specific proteins. - J. Neurochem. - 1978 - v. 30 - p. 7.
25. Choi B.H., Lapman L.W. - Radial glia in the human fetal cerebrum a combined golgi, immunofluoreccent and electron microscopic study. - Brain Res. - 1978 - v. 148 - p. 295.
26. Dahl D., Bignami A. - Glial fibrillary acidic protein from normal human brain. Purification and properties. - Brain Res. - 1973 - v. 57 - p. 343.
27. Deley J., Deniker P. - Handbook of clinical Neurology. Ed. P.S.Vinken and C.W.Brown, 1975, v. 6. - p. 246 - 266.
28. De Lisi L., Weber R., Pert C.B. - Are there antibodies against brain in sera from schizofrenic patients? - Biol. Psychiatry - 1985 - v. 20 - p. 110-115.
29. Eng L.F., Vainderhaegen J.J., Bignami A. et al. - An acidic protein isolated from fibrous astrocites - Brain Res. - 1971 - v. 28 - p. 42

30. Eng-LF; Ghirnikar-RS - GFAP and astrogliosis. - Brain Pathol. - 1994 - Jul - N 4 (3) - p. 229-237
31. Fraga M., Garcia-Caballero T., Antunez J. et al. - A comparative immunohistochemical study of phaeochromocytomas and paragangliomas. - Histol. Histopathol. - 1993 - Jul - N 8 (3) - p. 429-436.
32. Higami Y., Shimokawa I., Okimoto T. et al. - Minigemistocytic astrocytoma with frequent apoptoses: analysis of tumor growth. - Pathol. Int. - 1995 - Aug - N 45 (8) - p. 610-615.
33. Hirose T., Scheithauer B.W., Lopes M.B. et al. - Dysembryoplastic neuroeptihelial tumor (DNT): an immunohistochemical and ultrastructural study. - J. Neuropathol. Exp. Neurol. - 1994 - Mar - N 53 (2) - p. 184-195.
34. Hirose T., Scheithauer B.W., Lopes M.B. et al. - Tuber and subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis: an immunohistochemical, ultrastructural, and immunoelectron and microscopic study. - Acta Neuropathol. Berl. - 1995 - N 90 (4) - P. 387-399.
35. Jankovic B.D. - Neural tissue hypersensitivity in psychiatric disorders with immunologic features. - J. Immunol. - 1985 - v. 135 - N 2 - P. 8536 - 8575.
36. Kleinschmidt DeMasters B.K., Lillehei K.O. - Intraneural neurothekeoma: case report. - Neurosurgery - 1995 - Aug - N 37 (2) - p. 333-334.
37. Moore B.W. - Brain-specific proteins, S-100 proteins, 14-3-2 protein and glial fibrillar acidic protein. - In: "Advances in Neurochemistry" Pl. Press N.Y., - 1976 - v. 1 - p. 137-155.
38. Morimura T., Maeda Y., Tani E. et al. - Immunohistochemical differential diagnosis of benign cysts in the central nervous system. - Noshuyo. Byori. - 1994 - N 11 (1) - p. 7-13.
39. Nakamura K., Takeda M., Tanaka T. et al. - Glial fibrillary acidic protein stimulates proliferation and immunoglobulin synthesis of lymphocytes from Alzheimer's disease patients.- Methods. Find. Exp. Clin. Pharmacol - 1992 - Mar - N 14 (2) - p. 141-149.
40. Niebroj-Dobosz I., Lukasiuk M. - Immunoblot analysis of sarcoplasmic calcium binding proteins in Duchenne muscular dystrophy. - J. Neurol. - 1995 - Jan - N 242 (2) - p. 82-86.

41. O'Callagan - Biochemical analysis of glial fibrillary acidic protein as a quantitative approach to neurotoxicity assessment: advantages, disadvantages and application to the assessment of NMDA receptor antagonist-induced neurotoxicity. - Psychopharmacol. Bull. - 1994 - N 30 (4) - p. 549-554.
42. Queizan A., Garcia Miguel P., Bello M. J. et al. - Sensibilidady especificidad del oncogen N-myc con respecto a otros factores de pronostico en 15 neuroblastomas. - Cir Pediatr. - 1995 - Jul - N 8 (3) - P. 96-98
43. Radhakrishnan V.V., Saraswathy A., Radhakrishnan N.S. et al. - Diagnostic utility of immunohistochemical techniques in intramedullary Schwann-cell tumours. - Indian. J. Pathol. Microbiol. - 1993 - Jan - N 36 (1) - p. 87-91.
44. Rosengreen L., Wikkelso C., Hagberg L. - A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of adults. -J. Neurosci. Methods - 1994 - Mar - N 51 (2) - p. 197-204.
45. Ruutianen J., Newcombe J., Malmi A. et al. - Measurement of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and anti-GFAP-antibodies by solid-phase radioimmunoassey. - J. Acta Neurol. Scandinav. - 1981 - v. 63 - p. 297-305.
46. Sing V.K. - Studies of neuroimmune markers in Alzheimer's disease. - Mol. Neurobiol. - 1994 - Aug-Dec. - N 9 (1-3) - p. 73-81.
47. Tanaka K. - Antibodies to brain protein in a patient with subacute cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myosthenic syndrime - J. Exp. Med. - 1988 - v. 153 - p. 161-167.
48. Warecka K., Bauer H. - Studien uber hirnproteine. Immunochemiche untersuchunden der Wasserloslichen Fractionen. - Dtsch. Z. Nervenheilk. - 1966 - v. 189 - p. 53.
49. Warescka K. - Alpha-2-Glycoprotein. - Scand. J. Immunol. - 1982 - v.15 - Suppl. 9 - p. 279.
50. Yu S.Z. - Immunohistochemical observations on 67 hemangioblastomas. - Chung. Hua. Ping. Li. Hsueh. Tsa. Chih. - 1993 - Oct - N 22 (5) - p. 282-284.
51. Zorludemir S., Scheithauer B.W., Hirose T. - Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. - Am. J. Surg. Pathol. - 1995 - May - N 19 (5) - p. 493-505.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Вопросы патогенеза и терапии критических состояний является одной из актуальных проблем психиатрии.

Если раньше проблемы купирования неотложных состояний распространялись на острые психотические состояния, развивающиеся вследствие соматических заболеваний, интоксикаций и фебрильные приступы шизофрении, то в настоящее время в связи с широким распространением психофармакологических средств и развитием в ряде случаев тяжелых осложнений, усилия исследователей направляются на устранение нежелательных, нередко достаточно тяжелых осложнений нейролептической терапии.

К основным достоинствам монографии З.И.Кекелидзе и В.П.Чехонина, посвященной изучению теоретических и прикладных аспектов критических состояний в психиатрии следует отнести тщательное описание психопатологии острых состояний различного генеза, а также исследование роли нарушений функций гематоэнцефалического барьера в патогенезе критичесих состояний.

Книга иллюстрирована убедительными историями болезни.

Нет сомнения, что настоящая монография, написанная высокопрофессионально и содержащая комплексный подход к разрешению этой чрезвычайно сложной проблемы, станет настольной книгой для психиатров, реаниматологов, а также специалистов в области нейрохимии и нейроиммунологии.

Директор НЦПЗ РАМН
член-корреспондент РАМН,
профессор А.С.Тиганов

З.И. КЕКЕЛИДЗЕ, В.П. ЧЕХОНИН

КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В ПСИХИАТРИИ

Москва
1997